

Untersuchung der Hypercoagulabilität im Verlauf
von gynäkologischen Operationen

vorgelegt
von
M. Dreiser
Rengsdorf
1978
—



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552314_0070

Aus der Frauenklinik und Hebammenschule der Universität
München Direktor: Prof. Dr. med. J. Zander

Untersuchung der Hypercoagulabilität im Verlauf von
gynäkologischen Operationen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von
M. Dreiser
Rengsdorf
1978

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr.Graeff

Mitberichterstatter: Prof.Dr.Zander

Dekan: Prof.Dr.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 11.04.78



Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	7
1. Bedeutung der Thrombose im postoperativen Krankengut	7
2. Blutgerinnung als bilanziertes System: "Physiologisch latente Gerinnung"	8
3. Thrombose, Hyperkoagulabilität, Hämostase	10
4. Laborteste zur Entdeckung einer Hyperkoagulabilität (Entwicklung der Gelfiltration)	15
5. Lösliche Fibrinmonomerkomplexe (LFMK)	22
5.1. Heterogenität der LFMK	22
5.2. Komplexierung und Polymerisation	22
II. Material und Methodik	28
1. Gewinnen der Blutproben	28
2. Labormäßige Aufarbeitung der Blutproben	29
2.1. Hämatokritbestimmung	29
2.2. Thrombozytenzählung	29
2.3. Äthanoltest	29
2.4. Fibrinogenbestimmung	29
2.5. Bestimmung der LFMK% und LFMKmg%	29
3. Patientengut	36
4. Statistische Berechnung	40
4.1. Statistische Zusammenstellung	40
4.2. Statistische Methoden	42
III. Ergebnisse	45
1. Berechnung der Mittelwerte und Standardabweichungen bei den verschiedenen Gruppen mit graphischer Darstellung	45

	Seite
1.1. Fibrinogen	45
1.2. LFMK%	47
1.3. LFMKmg%	48
1.4. Thrombozyten	50
1.5. Mittelwertberechnungen bei den Rängen des Äthanoltestes bei den ver- schiedenen Gruppen	53
2. LFMK% Berechnungen mittels einfaktorieller Varianzanalyse	55
2.1. Einfaktorielle Varianzanalyse zur Gegenüberstellung des präoperativen Ausgangswertes und der Mittelwerten der LFMK% an den einzelnen Tagen des postoperativen Verlaufes	55
2.1.1. Mit und ohne Antikoagulantien- therapie	55
2.1.1.1. Am OP-Tag	55
2.1.1.2. Am 2. postopera- tiven Tag	55
2.1.2. Gruppe ohne Antikoagulantien- therapie po.	56
2.1.3. Gruppe mit Antikoagulantien- therapie po.	57
2.1.4. Gruppe mit Antikoagulantien- therapie po., jünger als 46 Jahre	58
2.1.5. Gruppe mit Antikoagulantien- therapie po., älter als 46 Jahre	59
2.1.6. Gruppe mit Antikoagulantien- therapie po., vaginale Hysterek- tomie	60
2.1.7. Gruppe mit Antikoagulantien- therapie po., abdominale Hysterektomie	61

	Seite
2.2. Vergleich der LFMK% Gruppen untereinander an den einzelnen Tagen	62
2.2.1. Ohne und mit oraler Antikoagulantientherapie po.	62
2.2.2. Patientinnen jünger und älter als 46 Jahre mit Antikoagulantientherapie po.	63
2.2.3. Patientinnen mit Antikoagulantientherapie po., vaginale und abdominale Hysterektomie	64
3. Einfaktorielle Varianzanalyse zum Vergleich der Mittelwerte der Fibrinogenkonzentrationen an den einzelnen Beobachtungstagen	65
3.1. Vergleich innerhalb der verschiedenen Gruppen	65
3.2. Vergleich der Gruppen untereinander an den einzelnen Tagen	66
3.2.1. Gruppen ohne orale Antikoagulantientherapie po. - orale Antikoagulantientherapie	66
3.2.2. Gruppen jünger und älter als 46 Jahre bei Patientinnen mit oraler Antikoagulantientherapie po.	67
3.2.3. Gruppen mit vaginaler und abdominaler Hysterektomie bei Patientinnen mit oraler Antikoagulantientherapie po.	68
4. Einfaktorielle Varianzanalyse zum Vergleich der Mittelwerte der LFMKmg% an den einzelnen Beobachtungstagen	69
4.1. Vergleich innerhalb der verschiedenen Gruppen	69

	Seite
4.2. Vergleich der Gruppen untereinander an den einzelnen Tagen	70
4.2.1. Gruppen ohne orale Antikoagulantientherapie po.- orale Antikoagulantientherapie	70
4.2.2. Gruppen jünger und älter als 46 Jahre bei Patientinnen mit oraler Antikoagulantientherapie po.	71
4.2.3. Gruppen mit vaginaler und abdominaler Hysterektomie bei Patientinnen mit oraler Antikoagulantientherapie po.	72
5. Einfaktorielle Varianzanalyse zum Vergleich der Mittelwerte der Thrombozytenzahl/ μ l an den einzelnen Beobachtungstagen	73
5.1. Vergleich innerhalb der verschiedenen Gruppen	73
5.2. Vergleich der Gruppen untereinander an den einzelnen Tagen	74
5.2.1. Gruppen ohne orale Antikoagulantientherapie po.- orale Antikoagulantientherapie	74
5.2.2. Gruppen jünger und älter als 46 Jahre bei Patientinnen mit oraler Antikoagulantientherapie	75
5.2.3. Gruppen mit vaginaler und abdominaler Hysterektomie bei Patientinnen mit oraler Antikoagulantientherapie po.	76
5.3. Vergleich der Thrombozyten-Mittelwerte an den einzelnen Tagen mit dem präoperativen Wert	77

	Seite
5.3.1. Patientinnen mit oraler Anti-koagulantientherapie po., jünger als 46 Jahre	77
5.3.2. Patientinnen mit oraler Anti-koagulantientherapie po., älter als 46 Jahre	78
5.3.3. Patientinnen mit oraler Anti-koagulantientherapie po., vaginale Hysterektomie	79
6. Nachweis der Normalverteilung für	80
6.1. Fibrinogen (mg%)	80
6.2. LFMK%	80
6.3. LFMKmg%	81
6.4. Thrombozytenzahl/ μ l	81
7. Kontingenzberechnung der Äthanolteste bei	81
7.1. Fibrinogen-Äthanolrangfolge	81
7.2. LFMK%-Äthanolrangfolge	82
7.3. LFMKmg%-Äthanolrangfolge	82
7.4. Fibrinogen-LFMK%-Äthanolrangfolge	82
7.5. Fibrinogen-LFMKmg%-Äthanolrangfolge	82
IV. Discussion	83
1. Allgemeine Veränderungen der Blutgerinnung durch eine Operation	83
2. Entwurf des Zustandes der Gerinnung an einzelnen Beobachtungstagen im postopera- tiven Verlauf anhand der Literatur	85
3. Darstellung der Ergebnisse der eigenen Unter- suchungen und a) Vergleich mit dem vorher entworfenen Zustand der Gerinnung, b) Ver- gleich mit Thrombosestatistiken im post- operativen Verlauf	100
4. Entwurf des Verhaltens der Gerinnung in Ab- hängigkeit vom Alter und von der Operations- methode mittels Literatur	119

	Seite
5. Darstellung der eigenen Ergebnisse und Vergleich mit dem aus der Literatur entwickelten Bild	120
6. Verhalten der Thrombozyten im postoperativen Verlauf	140
6.1. Der Literatur entsprechend	140
6.2. Eigene Beobachtungsergebnisse	142
6.3. Vergleich	146
7. Äthanoltest	147
7.1. Wesen und Wirkungsweise des EGT	147
7.2. Ursachen für negative Äthanolteste bei DIC	150
7.3. Eigene Beobachtungsergebnisse und Versuch deren Interpretation	152
V. Zusammenfassung	162
Literaturverzeichnis	164

I. Einleitung

1. Bedeutung der Thrombose im postoperativen Krankengut

Die Anzahl, mit der Thromboembolien in der Literatur erwähnt werden, insbesondere im postoperativen Verlauf nach gut überstandener Operation (18, S.169/127, S.1) zeigt, welche Bedeutung diese Gefahr im ärztlichen Denken und Handeln hat.

Einen ebenso deutlichen Eindruck vermitteln die Statistiken über Thrombosen und Lungenembolien im postoperativen Verlauf; schon 1948 war eine Thrombosehäufigkeit von 0,96% bei 172.888 Operationen an der Mayoklinik gefunden worden (Allen, Barker, Hines, 130), obwohl die Diagnose allein durch die klinischen Symptome gestellt wurde; dabei zeigte sich eine Steigerung der Thrombose-rate auf 2,11% bei Laparatomen und auf 3,66% bei zusätzlichen ausgedehnten Resektionen. Wie in späteren Jahren wiederholt bestätigt werden konnte, befanden sich die meisten Thrombosen an den Unterschenkelvenen. 1959 fanden Gardikas et al. (34) mit einer Thrombosehäufigkeit von 6,5% eine deutliche Steigerung, aber erst nach der Einführung der ^{125}J -Fibrinogen Methode konnte das Ausmaß der postoperativen Thromboserate, unabhängig vom oft erst spät einsetzenden typischen klinischen Erscheinungsbild, erkannt werden: Kakkar et al. (64) stellten eine Häufigkeit von 30,5% fest, Flute et al. (31) zwischen 20 und 30%, Korvald, Abildgaard und Fagerhol (74) von 23% und Gruber et al. (46) sogar von 36%. Aufgrund der Ergebnisse bei verbesserten Untersuchungsmethoden muß also mit dem Auftreten von Thrombosen im postoperativen

Verlauf bei 20 bis 30% aller Operierten gerechnet werden.

2. Blutgerinnung als bilanziertes System:

Die Blutgerinnung war 1904 von Morawitz als ein System mit zwei nacheinander ablaufenden Phasen erarbeitet worden (93), wobei die erste der Umwandlung von Prothrombin in Thrombin durch Thrombokinase in Anwesenheit von Kalziumionen entsprach und die zweite Phase der Überführung von Fibrinogen in Fibrin durch das vorher gebildete Thrombin. Die Thrombokinase sollte aus den Thrombozyten stammen. Die Tatsache, daß das Blut trotz in der Blutbahn vorhandener Gerinnungssubstanzen flüssig blieb und nicht intravasal geronnen ist, führte Morawitz auf das Fehlen von Thromboplastin im zirkulierenden Blut zurück (61). Erst der Einstrom von Thromboplastin in die Blutbahn setzte den Gerinnungsmechanismus in Gang.

Mit weiterem Einblick in den Ablauf der Gerinnung wurde ein System mit mehreren Phasen in Anlehnung an die von Morawitz geschaffene Theorie eingeführt (2,7,45,91). Bei Veröffentlichungen vieler Autoren wie auch in den Kapiteln Hämatologie und Blutgerinnung der Lehrbücher der Inneren Medizin wird der eigentlichen Gerinnung die Fibrinolyse oft gegenübergestellt - als eigenständiger Antagonist zur Gerinnung oder, wie es meistens geschieht, als integrierter Teil des Gerinnungssystems: Es wirken zwei gegeneinander gerichtete Kräfte und der aktuelle Zustand des Gerinnungssystems wird durch die Resultante aus Gerinnung und Fibrinolyse bestimmt, die sich bei einem gesunden Lebewesen die Balance halten (2,4,7,19,30,61,93,94,98,103,108,115,116,118,128). Die beiden gegeneinander

gerichteten Kräfte werden ihrerseits wiederum einzeln von Aktivatoren und Inhibitoren kontrolliert wie aktivierte Gerinnungsfaktoren und Antithrombin III sowie Fibrinogen und Splits von Fibrinogen und Fibrin auf der Seite der Gerinnung (5,7,17,91,103,105,29,31,87,91,105,73,75,78,90,122) und Fibrino- bzw. Fibrinolysokinasen, Thrombin E, Plasmin aus verschiedenen Aktivierungsvorgängen (Sol- und Gelphase) sowie Antiplasmin mit verschiedenen Wirkungsarten (α_1 und α_2 Globuline: Feste bzw. reversible Bindung an Plasmin) und nicht zu vergessen die Rolle des Leberstoffwechsels und die Ausscheidung über die Niere bei der Elimination der Aktivatoren des Plasmins (7,23,30,61,118). Zusätzlich wirken noch Substanzen wie Antithrombin III und α_2 Makroglobulin regulierend auf beide antagonistische Systeme ein (6,7,61,91,92).

Die einzelnen Substanzen der beiden Teilsysteme der Blutgerinnung liegen in großen Überschüssen vor, werden aber durch die komplizierten Steurmechanismen in ihrer Aktivität in Grenzen gehalten und nur zu "sinnvollen" Reaktionen freigegeben, den Normzustand wieder herzustellen, wobei auch überschießende Reaktionen entstehen können (121, 125). Es übersteigt ferner die die Gerinnung hemmende Aktivität des Plasmas etwa um das vier- bis fünffache die Thrombinaktivität (29), ebenso wie das Antiplasmin in so hoher Konzentration vorliegt, daß ein etwa 20fach höherer Spiegel an Aktivatoren des Plasminogens gegenüber dem Normfall bestehen muß, um durch entsprechend hohe Plasminkonzentrationen das Antiplasmin zu überspielen (30).

Die Vorstellung von Thrombokinasen als Einzelmoleküle wie etwa die "Gewebe- oder Blutthrombokinasen" wurde durch

einen komplexen Vorgang abgelöst: Phosphatidmicellen, die mit dem Gewebesaft im sogenannten extrinsic system und aus zerfallenden Thrombozyten als Plättchenfaktor 3 im intrinsic system ins Blut gelangen, binden in bestimmter Reihenfolge Gerinnungsfaktoren an ihrer Oberfläche und aktivieren sie, indem mit den chemisch (durch Abspaltung von Molekülbruchstücken) veränderten Faktoren ein Komplex gebildet wird, welcher immer größere Ausmaße durch weitere Anlagerung von hinzutretenden Gerinnungsfaktoren annimmt und als "Riesenmolekül" am Ende der "Kaskade der Gerinnung" zur Anlagerung von Prothrombin bei der Umwandlung über Prethrombin zu Thrombin dient (5,7,17,91,103,105).

Das gesamte Gerinnungssystem steht untereinander in einem Gleichgewicht, das von verschiedenen Autoren als "Latente intravasale Gerinnung" (94), "Physiologisch latente Gerinnung" (7) oder "Dynamisches Gleichgewicht" (103) bezeichnet wurde unter der Vorstellung einer laufend im Blut stattfindenden Aktivierung von Gerinnungssubstanzen und deren baldigem Abbau, wie es Gedigk (19,S.72) zusammenfassend darstellte.

3. Thrombose, Hyperkoagulabilität, Hämostase

Eine Übersicht über die latente Gerinnung mit ihren möglichen Veränderungen in Richtung hämorrhagische Diathese oder Thrombose gibt Alexander (2): Nach seiner Vorstellung besteht auch bei den schon pathologischen Zuständen einer Hypo- bzw. Hyperkoagulabilität ein bilanziertes Gleichgewicht der latenten Gerinnung zwischen Gerinnungsaktivität und Fibrinolyse. Es stellt sich jedoch ein neues Fließgleichgewicht auf jeweils

anderen Ebenen ein mit einer verstärkten Aktivierung der Gerinnung und einem gesteigerten Abbau von Gerinnungsstoffwechselprodukten im Sinne einer Hypercoagulabilität und umgekehrt verminderten Aktivitäten bei der Hypocoagulabilität ("disequilibrium", S.9 seines Vortrages).

Auf einen Zusammenhang dieses Fließgleichgewichtes der latenten Gerinnung mit den als Virchow'sche Trias bekannten Faktoren der Thrombogenese verweisen viele der schon erwähnten Autoren (Zustand der Gefäßwand: 116, 121/ ausreichende Mikrozirkulation: 94,103,108,121,123/ RES Aktivität: 29,31,89,94,103,108,123). Unter dem Begriff Hämostase wird das im Normalfall geordnete Zusammenwirken aller Kräfte, die am Gerinnungssystem als ganzes beteiligt sind (s.O.) verstanden (2,128). Die Beeinträchtigung der Hämostase erfolgt nach heutiger Auffassung nicht mehr durch einzeln einwirkende Störfaktoren, sondern die Einzelkomponenten der Virchow'schen Trias wirken in einer funktionellen Einheit zusammen (123,124,121); dieser Zusammenhang wird durch das von Dick entworfene und von Matis et al. beim XII. Hamburger Symposium über Blutgerinnung zitierte Schema dargestellt (89).

Nachdem zunächst das Entstehen von Thromben am Ort einer Verletzung mit der Virchow'schen Theorie erklärt werden konnte, blieb die Entwicklung sogenannter "Fernthrombosen", weit ab von der Operationsstelle, eine nur schwer zu deutende Erscheinung - Lenggenhager und Apitz, jeder für sich, gaben neue Impulse zu deren Verständnis (65). Schon 1942 deutete von Kaulla (65),damalige Kenntnisse zusammenfassend, an, die Änderungen der Blutzusammensetzung spiele bei der Thrombogenese von den drei Virchow'schen Faktoren die größte Rolle.

Nimmt man die in der Literatur beschriebenen Beobachtungen, zeigt sich zwar eine Verschiebung der Bedeutung unter den Komponenten der Virchow'schen Trias, als hauptsächlichster Faktor bei der Entstehung von Thrombosen zu wirken (19,123,124), es bleibt aber bei dem letztlich notwendigen Zusammenwirken aller an der Thrombogenese beteiligten Kräfte (65,123,124,121,89,77, 28,130). Bei nach Operationen auftretenden Fernthrombosen spielen neben Wandveränderungen, die meistens schon durch vorbestehende Gefäßwandschäden bedingt sind (Varizen, Phlebitis, Sklerose, Atheromatose) insbesondere Veränderungen der Blutzusammensetzung und der Zirkulation, hier vor allem der Mikrozirkulation, eine verhältnismäßig große Rolle (31,77,65,121,130). Zudem beeinflussen sich die einzelnen Komponenten gegenseitig insofern, als eine schon bestehende Wandveränderung durch Turbulenz zu einer Schädigung von Thrombozyten führt und Plättchenfaktor 3 freigesetzt wird bzw. die Blutplättchen mit kollagenen Wandstrukturen Kontakt erhalten und als Folge eine visköse Metamorphose durchmachen. Verlangsamung des Blutflusses, ob durch Gefäßwandveränderungen bedingt oder durch Störung der Kreislauffunktionen (Herzinsuffizienz, Volumenmangel durch direkten Blutverlust oder Gefäßweitstellung), führt zur Beeinträchtigung der laminaren Strömung, der Zellenordnung innerhalb der Strömungsprofile mit Wandkontakt der Zellen und zu Sauerstoffmangel im gestörten Bereich mit Störung der Oberfläche der Blut- als auch Gefäßwandzellen (Zeta-Potential), Stoffwechselstörung mit Zerfall von Zellen und mangelndem Abtransport von aufgrund der latenten Gerinnung und der darüber hinaus durch thromboplastische Veränderungen gesteigerten Gerinnungsprozesse entstandenen Stoffwechselprodukte; es erfolgt eine Kumu-

lation von aktivierten Gerinnungsfaktoren sowie ein fehlender Zustrom von gegen die Gerinnung gerichteten Kräften (fibrinolytisches System, Antithrombin III, α_2 Makroglobulin und an der Beseitigung der Gerinnungs-metabolite beteiligte Anteile des RES (clearing activity), (2,24,29,31,65,77,89,121,123,124,128,130).

Die Folge des Zusammenwirkens der bei der Thrombogenese beteiligten Kräfte ist eine Steigerung der Konzentration von aktivierten Gerinnungsfaktoren mit der Freisetzung von Thrombin und der Bildung von Fibrinmonomer (125); es entwickelt sich eine Hypercoagulabilität ("disequilibrium", 2/60,86,101,121,125), die sich von der intravasalen Gerinnung durch die fehlende Ablagerung von Fibrin an den Gefäßwänden unterscheidet (2,29,77). Der Nachweis der Fibrinablagerung kann mit β - γ Dimeren und α - α Polymeren geführt werden (SDS-Urea Gelelektrophorese 29,44,104).

Die Hypercoagulabilität ist die zwangsweise Vorstufe der Thrombose (2,22,29,67,77,101,114,120,121), die Voraussetzungen für das Entstehen einer Thrombose aus der Hypercoagulabilität sind entweder lang anhaltende hypercoagulabile Zustände (29) oder eine zusätzliche Steigerung eines der Faktoren der Virchow'schen Trias im Sinne des Zusammenwirkens nach Dick, insbesondere eine Zunahme der Zirkulationsstörung mit folgender Kumulation von Gerinnungsstoffwechselprodukten (2,17,24,29,31,65,77,89,117,121,123,130). Bei bestehender Hypercoagulabilität muß es jedoch nicht zur Thrombose kommen (52,101,126,128). Nach Stewart und Lynch (114) kommt es bei einer gestörten Zirkulation im hypercoagulabilen Zustand nicht zu einer Thrombose, sondern erst wenn aus pathologisch

veränderten Leukozyten noch nicht im einzelnen näher definierte Substanzen austreten und durch Paracoagulation in die Gerinnung eingreifen (Polymerisation).

Biochemisch betrachtet, wird vor allem das Verhältnis der Fibrinogenkonzentration zur Menge an Fibrinmonomer interessant, da das Fibrinogen neben den Splits als "Lösungsmittel" für entstandenes Fibrinmonomer dient und somit diese vor dem Polymerisieren bewahren kann (12,13,17,32,47,51,54,73,78,81,90,98,102,107,108,113, 115,122,129). Im Fall einer über das Maß einer Hypercoagulabilität gesteigerten Gerinnung ist dies nicht mehr möglich und infolge des Überschreitens der Dissoziationskonstanten im Fließgleichgewicht Fibrinmonomer $\rightleftharpoons$ Fibrinpolymer kommt es zur Polymerisation (Mangel an Fibrinogen, Verkürzung der "Induction period": 12,13,54,107,108) und Ablagerung von Fibrin an der Gefäßwand, da die klärenden Faktoren (Fibrinolyse und RES) nicht mehr in der Lage sind, entstehen des Fibrin im gleichen Ausmaß, wie es entsteht, zu beseitigen.

Gerade während und nach einer Operation treten die Faktoren, welche die Gerinnung steigern, in Kraft: Thromboplastische Substanzen strömen aus dem Gewebe ins Blut ein, durch Blutverlust und Kreislaufveränderungen infolge Narkose und liegender Haltung wird die Zirkulation herabgesetzt, Venenwandveränderungen, besonders der Beinvenen, bestehen bei einem großen Teil der Patienten schon von vornherein. Im weiteren postoperativen Verlauf werden Gerinnungsfaktoren im Überschuß produziert, nachdem während und kurz nach der Operation ein

partieller Verbrauch stattgefunden hatte (120,121,s.u.). Es entwickelt sich der Zustand einer Hypercoagulabilität mit der möglichen Gefahr in eine Thrombose überzugehen.

4. Laborteste zur Entdeckung einer Hyperkoagulabilität (Entwicklung der Gelfiltration)

Aufgrund der biochemischen Verwandtschaft von Hypercoagulabilität und Thrombose erfolgte eine Reihe von Versuchen, eine Thrombose durch Laborteste zu diagnostizieren (18,67,), vor allem, wenn sie sich subklinisch unauffällig verhielt: Keine der angewendeten Labormethoden zeigte sich zur Aufdeckung einer Thrombose geeignet (31,34,63,74,101,128). Flute, Kakkar et al. konnten 1972 durch eigene Untersuchungen mittels Fibrinogen- und FDP Konzentrationsbestimmungen, Lysiszeit Thrombozytenzählung und Messung der Adhäsivität der Thrombozyten bei Thrombosepatienten nachweisen, daß die Blutwerte, welche als Parameter einer Thrombose verwendet werden sollten, erst am zweiten bis sechsten Tag postoperativ anstiegen. Nach den Beobachtungen Kakkar's mit dem Isotopen-Scanning sind aber schon in den ersten 24 Stunden 80% der postoperativen Thrombosen entstanden.

Fletcher und Alkjaersig haben 1973 (29) eine Zusammenfassung der bisherigen Laborteste zur Gerinnungsüberwachung aufgestellt und beurteilten deren Anwendbarkeit als sehr begrenzt; lediglich bei der disseminierten intravasculären Gerinnung seien sie wegen der weiten Ausdehnung des Vorganges brauchbar, bei lokaler Thrombose dagegen zu wenig sensibel, um eine Veränderung der Gerinnung zu erfassen, weil einmal die Halbwertszeit der aktivierten Faktoren sehr gering sei, weil zudem viele

aktivierte Faktoren gleich durch Inhibitoren abgefangen würden und für die Labordiagnostik unentdeckbar blieben und drittens die Konzentration von nicht aktivierten Faktoren bei Gesunden schon stark variieren und hier schon im Überschuß vorlägen; schließlich würden in der Praxis die Thrombosen zumeist erst durch die entsprechende Symptomatik entdeckt und eine Diagnostik fände im nachhinein statt.

Eine retrospektive Thrombosedagnostik ist aber auf anderem Wege mit vor allem der ^{125}J -Fibrinogen-Methode auch bei klinisch unauffälligen Thrombosen möglich (124,64). Dabei bleibt die Frage, wer eine Thrombose aus einem hypercoagulablen Zustand heraus entwickeln werde, weiter offen (31) und bei der Entdeckung von Thromben in der Mikrozirkulation gibt es trotz Isotopendiagnostik eine diagnostische Lücke (124).

Der Arzt möchte im Gegensatz zur retrospektiven Diagnose wissen, wie groß augenblicklich für seinen Patienten die Gefahr ist, eine Thrombose zu entwickeln.

Wenn auch kein Labortest zur Thromboseentdeckung entwickelt werden konnte und dies auch nach den vorliegenden Gesichtspunkten nicht erstrebenswert scheint, waren die erwähnten Labormethoden zum Teil geeignet, unter der Voraussetzung, ein ganzes Spektrum an Testen durchzuführen, eine Hypercoagulabilität nachzuweisen, wenn auch unter den von Fletcher und Alkjaersig beschriebenen Einwänden. Wessler et al. (124) und Flute et al. (31) wiesen auf die Möglichkeit hin, die enzymatisch entstandenen Stoffwechselprodukte der Gerinnung und Fibrinolyse zu erfassen, wenn ein direkter Nachweis

von aktivierten Gerinnungsfaktoren nicht möglich sei: Die Messung der Fibrinogen-Fibrinmonomerkomplexe (Kowalski 1968) oder der fibrin/fibrinogen degradation products (fdp, FDP), (Nerskey et al. 1966).

In den 60er Jahren wurde von Fletcher und Alkjaersig mehrmals eine Diagnostik mittels Ausnutzung des enzymatischen Charakters der Blutgerinnung angeregt, nachdem Shainoff und Page ihrerseits auf die Bedeutung der Beziehung Cryoprofibrin/Fibrinogen hingewiesen hatten. Fletcher et al. beschrieben 1973 (29) jene Stellen im enzymatischen Ablauf der Blutgerinnung, die zur Diagnose genutzt werden könnten: a) durch Messung der an den Reaktionen teilnehmenden Einzelsubstanzen (Substrat) oder b) durch eine quantitative Messung der Endprodukte dieser Reaktionen, welche im Plasma längere Zeit vorhanden sind und auch schon vor dem Eintreten einer Fibrinablagerung an der Gefäßwand (Thrombose) als Metabolite einer Hypercoagulabilität auftreten. Fletcher, Alkjaersig und O'Brien betonten 1972 (28), daß sich zur Erfassung des Fibrinogens und seiner Stoffwechselprodukte wie Fibrinmonomer und Abbauprodukte des Fibrinogens, des Fibrins und der gebildeten Komplexe eine Methode am besten eignete, welche auf den unterschiedlichen Molekulargewichten dieser Substanzen basiere. In der Praxis hat sich nach einigen Versuchen mit anderen Methoden (26,27,29,78) zur Auftrennung eines Substanzengemisches nach dem Molekulargewicht die in den 60er Jahren von Fletcher und Alkjaersig speziell für die Erforschung der Gerinnungsmetabolite weiterentwickelte Gelexclusionschromatographie bewährt; hierbei wurde bei einem Agarosegel die Porenweite so gewählt, daß sphärische Proteine mit einem Molekulargewicht größer als 5×10^6 sofort ausgewaschen werden. Sazaki et al. (102)

hatten schon 1966 mittels Gelfiltration Fibrinogen und höhermolekulare Substanzen, welche sich als Komplexe aus Fibrinogen und Fibrin herausstellten, teilweise auch quervernetzt, dargestellt.

In verschiedenen Veröffentlichungen haben Fletcher et al. (26,27,28,29) auf den Zusammenhang hingewiesen, daß verschiedenen Zuständen der Blutgerinnung entsprechende Äquivalente an Stoffwechselprodukten zugeordnet werden könnten. Dem Normalzustand entspräche hauptsächlich das Fibrinogen mit einem Molekulargewicht von 330.000, für eine Thrombose sollten in erster Linie Fibrinogen-Fibrin-Komplexe, zugleich auch schon fibrinolytierte und vom RES abgebaute Komplexe und Polymere mit einem Molekulargewicht zwischen 400.000 und 10^6 repräsentativ sein.

Bei einer Hypercoagulabilität sollen Fibrinogen-Fibrinmonomerkomplexe in Dimerform (27,29) mit einem Molekulargewicht von etwa 650.000 in besonders großem Ausmaß entstehen bei gleichzeitigem Auftreten von Lysisprodukten durch Einwirkung des RES auf hochmolekulare Fibrinpolymere und wahrscheinlich auch durch den fibrinolytischen Abbau der Komplexe (27,29). Zur Unterscheidung zwischen Thrombose und Hypercoagulabilität empfiehlt sich eine nachfolgende Darstellung der Einzelketten des Fibrinogens und seiner Derivate: Quervernetzte **p-p** Dimere oder **d-d** Polymere in jeglicher Form (auch als "double D", Marder et al., 87) bedeuten eine Fibrinablagerung an den Gefäßwänden (Schwartz 104/ Kuhn, Graeff et al. 77/ Fletcher 29/ Graeff et al. 44).

Eine geringe Fibrinolyse, welche nach Fletcher et al. (29) bei Thrombosen und milder intravasculärer Gerinnung auf-

treten soll, bedeutet ein Überwiegen der größeren Abbauprodukte von Fibrinogen und Fibrin (Fragmente X^O , X^{fp} , Y, Fragment zwischen Fibrin und X^O -Fragment) mit einer Molekülgröße von 267.000 und bei starker Fibrinolyse ein vermehrtes Auftreten von kleinen Abbaustufen (D;E). Zur Differenzierung zwischen primärer und sekundärer Fibrinolyse beschrieben Fisher et al. 1966 (27), daß bei der primären Fibrinolyse nur Splits, bei der sekundären, welcher eine gesteigerte Gerinnung vorausgeht, zusätzlich hochmolekulare Fibrinogen-Komplexe in Dimerform auftreten. Es wird darauf hingewiesen, daß bei in vivo auftretenden Veränderungen durch gleichzeitiges Einwirken von Thrombin und Plasmin stets ein ganzes Spektrum von Molekulargewichten zu erwarten sei.

Infolge dessen wird die Normalverteilungskurve des reinen Fibrinogens als Hauptbestandteil der Gerinnungssubstanzen in verschiedener Weise verzerrt ("shifting", 28); vor dem Fibrinogenpeak liegen die höhermolekularen und auf das Fibrinogen folgend die niedermolekularen Substanzen, bezogen auf das Molekulargewicht des Fibrinogens (27,28,29,119). Unterstützende Diagnostik und Verlaufskontrollen von Krankheitsbildern sowie Kontrollen bei Therapien mit in die Gerinnung eingreifenden Medikamenten sind nach Aussagen von verschiedenen Autoren möglich (26,27,28,29,78,119,124).

Die Bewertung der durch die Gelexclusionschromatographie erhaltenen Elutionskurven erfolgte nach Fletcher und Alkjaersig (29) mittels Computeranalyse, wobei die einzelnen Normalverteilungskurven der einzelnen Molekulargewichte, aus denen sich die gesamte Elutionskurve zusammensetzt, ermittelt werden können. Auf diese Weise kann der prozentuale Anteil der einzelnen Metaboliten

der Gerinnung an der Gesamtmenge der Gerinnungssubstanzen bestimmt werden durch die Flächenberechnung der einzelnen Teilflächen und deren Anteilbestimmung an der Gesamtelutionskurvenfläche (28, S.29 und 31). Schon 1962 hatten Shainoff und Page (108) vorgeschlagen, das von ihnen entdeckte "Cryoprofibrin", welches dem späteren Ausdruck Fibrinogen-Fibrinmonomerkomplex entsprechen dürfte, als Zeichen einer intravasalen Gerinnung zu nehmen und gerade deshalb, weil es quantitativ bestimmbar ist mittels physikalischer und chemischer Maßnahmen. Sie erkannten zudem den Zusammenhang zwischen dem Verhältnis der Konzentrationen von Fibrinogen und Fibrinmonomer und der Möglichkeit einer Polymerisation der Fibrinmonomere.

Die von Fletcher et al. 1973 empfohlene Methode zur Darstellung der bei Gerinnungsveränderungen auftretenden Substanzen und deren anteilmäßige Bestimmung an der Gesamtgerinnungssubstanz wurde in ähnlicher Weise schon von Graeff, Hafter und von Hugo durchgeführt, indem sie eine planimetrische Bestimmung des Fibrinogenpeaks und der "Vorschulter" mit anschließender Berechnung des Anteils der Vorschulter an der Gesamtgerinnungssubstanz (Vorschulter und Fibrinogen) ausführten (26,29, 54). Damit setzten sie speziell den Komplexanteil in Beziehung zur "Gesamtgerinnungssubstanz", welche größtenteils durch Fibrinogen gebildet wird. Die Berechnung ergibt den Prozentsatz an löslichen Fibrinmonomerkomplexen (LFMK%). Gerade dieser Quotient ist von Shainoff und Page 1962 (s.o.) für wesentlich erachtet worden, da bei einer Polymerisation von Fibrinmonomeren das Verhältnis Cryoprofibrin zu Fibrinogen eine große Rolle spielt (13,54, 107,108) und bei einer gesteigerten Gerinnung die Fibrinmonomere durch entsprechend ausreichend vorhandenes

Fibrinogen in Komplexform in Lösung gehalten werden können. Da die Hypercoagulabilität eine Vorstufe der Thrombose ist, würde die frühzeitige Entdeckung einer erhöhten Gerinnungsneigung anhand der Stoffwechselprodukte der Gerinnung vor dem Auftreten klinischer Symptome einer Thrombose vorbeugen können. Wie Sazaki et al. (102) am beginnenden aufsteigenden Schenkel des Fibrinogenpeaks in der "Vorschulter" lösliche, zum Teil auch quervernetzte Fibrinogen-Fibrinmonomerkomplexe gefunden hatten, konnten auch Fletcher et al. 1970, Vermlyen et al. 1971 bei der disseminierten intravasculären Gerinnung (DIG) und Graeff et al. seit 1972 bei Schwangerschaften, DIG. und gynäkologischen Tumorleiden solche Komplexe zwischen den Metaboliten der Gerinnung nachweisen.

Die nach der Gelfiltration durchgeführte Gelelektrophorese in einem 5% PAA-Gel ergab für die "Vorschulter" eine relative elektrophoretische Beweglichkeit von $0,28 \times 10^{-5} \text{ cm}^2 / \text{Vxsec}$, wogegen Fibrinogen durch den Wert $0,43 \times 10^{-5} \text{ cm}^2 / \text{Vxsec}$ gekennzeichnet ist. Die Antigenbestimmung ergab fibrinogen-related-antigens (FR-Antigene) (42,44, 57,60,77). Untersuchungen anderer Forscher zeigten, daß in der Vorschulterfraktion einmal zu Komplexen zusammengesetzte Moleküle des Gerinnungsstoffwechsels vorliegen und zudem diese größtenteils durch Wasserstoffbrückenbindungen untereinander in Komplexform zusammengehalten werden (62,70,82,83). Frühere Beobachtungen hatten als Bindungskräfte zwischen den Molekülen bei der Fibrinmonomer-Polymerisation Wasserstoffbrücken ergeben (Scheraga et al. 1955/1961 (78)) und für die Fibrinogen-Fibrinmonomerkomplexe war eine gleiche Bindungsart gefordert worden, welche durch weitere Untersuchungen von Shainoff und Page 1962 (108), Graeff et al. und Jacobsen et al. nachgewiesen werden konnten.

5. Lösliche Fibrinmonomerkomplexe (LFMK)

5.1. Heterogenität der LFMK

Nach Kowalski (75) wird der Stoffwechsel der Blutgerinnung in erster Linie von zwei enzymatisch wirksamen Substanzen beeinflusst, Thrombin und Plasmin. Es ergeben sich weitere Komplexmöglichkeiten zwischen den fibrinogen-degradation-products (FDP) und Fibrinmonomeren (17,75,81) und im Grunde zwischen allen Komponenten des Gerinnungsstoffwechsels untereinander (47,73,78,90,113,122), außer Fibrinogen und FDP und der FDP untereinander (78,90,122).

Für die Wasserstoffbrückenbindung ist zumindest bei einem Komplexpartner der Verlust eines Fibrinopeptids notwendig (10,11,12,13,73,75,78,107,108,122), wobei zuerst Fibrinopeptid A in einer ziemlich großen Rate abgespalten sein muß, bevor auch Peptid B entfernt wird.

Die Fähigkeit, Komplexe bilden zu können und deren Eigenschaften (Beständigkeit, Dissoziationsvermögen) hängt von der Anzahl der H-Donatoren und H-Rezeptoren auf den Komplexpartnern ab. Je mehr Stellen zur Wasserstoffbrückenbindung vorhanden sind, um so stabiler ist ein Komplex zwischen den Gerinnungsmetaboliten und liegt, über einen Zeitabschnitt betrachtet, mehr in komplexer als in dissoziierter Form vor.

5.2. Komplexierung und Polymerisation

An dieser Stelle soll das kinetische Modell der Biochemie des Gerinnungsvorganges, von Brass et al. (13) entworfen, erwähnt werden. Zwischen den Fibrinmonomeren und dem

Fibrinogen als Einzelmoleküle und den Komplexen auf der einen Seite sowie den Fibrinpolymeren auf der anderen Seite bestehen Fließgleichgewichte nach der Art: Fibrinpolymer $\rightleftharpoons$ Fibrinmonomer, Fibrinogen $\rightleftharpoons$ Fibrinogen-Fibrinkomplex. Wie Shainoff und Page (107, 108) mit ihrem Quotienten Cryoprofibrin/Fibrinogen auf die Bedeutung dieses Verhältnisses bei der Polymerisation der Fibrinmonomere hingewiesen haben und entdeckten, daß zum "Lösen" einer gewissen Fibrinmonomermenge eine höhere Konzentration an Fibrinogen notwendig ist und wie Boyd und Stoner (12) bei dem Schritt der Polymerisation eine Anfangsphase, in der zunächst kaum eine Veränderung der als Parameter der Polymerisation eingestzten Meßgrößen auftrat, beobachteten, konnten Brass et al. (13) zeigen, daß, abhängig von der Fibrinogenkonzentration bei einer konstanten Menge an Fibrinmonomer, die Zeitspanne bis zur Polymerisation verschieden lang ist ("induction period").

Zur Erweiterung dieser kinetischen Vorstellung von ständig entstehenden und wieder dissoziierenden Komplexen und Polymeren, die in Form von Aggregaten (Wasserstoffbrückenbindungen) vorliegen (13), müssen noch durch andere Autoren erarbeitete Ergebnisse als auf dieses Modell einwirkende Faktoren hinzugefügt werden; zunächst einmal die Art der Komplexpartner: Hier wären die schon oben angeführten Komplexmöglichkeiten der Gerinnungsmetabolite untereinander zu nennen, die wiederum vom Ausmaß der enzymatischen Thrombin- und Plasminwirkung abhängen, mitsamt der als Folge der Enzymwirkung festgelegten Eigenschaften der Komplexe (Dissoziationsgrad und Stabilität der Komplexe, Widerstandskraft gegenüber dem fibrinolytischen System beim Abbau (50, 72, 110) und Resistenz gegenüber dem Thrombin (z.B.

sind Fg -Fm Komplexe noch gerinnbar, weil vom Fibrinogen noch Fibrinopeptide abgespalten werden und somit Polymere gebildet werden können, dagegen FDP, fdp-Fm Komplexe um so weniger gerinnbar sind, je kleiner sie sind, da durch den Verlust an H-Rezeptoren und H-Donatoren bei der fibrinolytischen Abspaltung von Molekülanteilen eine Polymerisation unmöglich wird, (73,75,78, 81,87,90,122,124), Präferenz der Komplexbildung (besonders hohe Affinität der early FDP/ fdp zu Fibrinmonomer, (73,78,90,122), Widerstandsfähigkeit gegenüber Ansäuerung bzw. Zugabe von Urea (Fg-Fm Komplexe und T-Fm Komplexe mit anderen Komplexpartnern sind stabiler wegen der vielen H-Rezeptoren und H-Donatoren auf den Molekülen, (73,122) und in diesem Zusammenhang die Einwirkung von pH und Temperatur. Ferner spielt die Möglichkeit der Komplexe, aggregierte Polymere zu bilden (Wasserstoffbrückenbindung) eine Rolle bei dem kinetischen Modell der Gerinnung nach Brass et al. (13). Diese Eigenschaft hängt wiederum von dem Ausmaß der Abspaltung der Fibrinopeptide ab (11,13,73,78,90,107, 122) und der noch verbliebenen Größe des Moleküls nach erfolgter fibrinolytischer Einwirkung (s.o.). Außerdem ist die Aktivität des RES, Polymere und Komplexe abzubauen, von Bedeutung (bilanziertes System der latenten Gerinnung, s.o.), weil dadurch aus dem Reaktionsgemisch laufend Reaktionsteilnehmer abgezogen werden.

Eine weitere Beeinflussung entsteht durch die Bildung von unlöslichem Fibrin infolge der Einwirkung des Faktors XIIIa (17). Sobald eine Peptidbindung zwischen den Fibrinmolekülen eingetreten ist, werden sie aus der Hin- und Zurückreaktion des kinetischen Modells der Gerinnung nach Brass et al. (13) herausgenommen, wodurch die Reaktion in die Richtung der Polymerisation gesteigert

wird(siehe auch 83,84).

Außerdem haben Sazaki et al. 1966 (102) quervernetzte Fibrinogen-Fibrinkomplexe nachgewiesen und in den letzten Jahren waren Komplexe in Form von Oligomeren mit teilweiser Quervernetzung und teilweiser Bindung durch Wasserstoffbrücken aufgefallen (70), welche auch Fibrinogen in wechselnd größeren Mengen enthielten (69,70,84), als auch Oligomere aus Fibrinogen und Fibrinmonomer mit reiner Wasserstoffbrückenbindung (62,83,84). Es entstehen offenbar sowohl quervernetzte Komplexe in Dimerform als auch in Form von Oligomeren zwischen Fibrinogen und Fibrinmonomer sowie unter Fibrinmonomeren allein, teilweise sind die Komplexe sogar neben dem Vorkommen von Wasserstoffbrückenbindungen partiell covalent gebunden; Komplexe aller Formen können ungeachtet der Bindungsart im Molekül und der Komplexpartner auch in Oligomerenform noch weiterhin löslich bleiben (13,62,69,70,82,83,84,102,108). Auch höhermolekulare Abbauprodukte des Fibrins ("defect polymer") mit Quervernetzungen scheinen unter den Komplexformen der Vorschulter nachweisbar zu sein, wie Graeff, Hafter, von Hugo et al. zeigen konnten (42, 43,58,59).

Die Polymerisation mit den vielen auf diesen Vorgang einwirkenden einzelnen Faktoren läuft parallel mit der Quervernetzung ab und beide Vorgänge verbinden sich untereinander: Je länger Komplexe in Dimer- und Oligomerform bestehen und Faktor XIIIa genügend Zeit zum Einwirken hat, um so eher werden sich im Verlauf der Kinetik der Gerinnung (Fließgleichgewichte, 13) quervernetzte oder partiell quervernetzte Formen zeigen (13,102). Über ein "Zwittermolekül" aus Fibrin-s und Fibrin-i entsteht bei der endgültigen Ausprägung aller möglichen intermolekularen

Bindungen ein unlösliches, quervernetztes Fibrin (Fibrin-i) (83,84,87,104). Weitere Vorstellungen über die Einleitung der Polymerisation durch Substanzen aus Leukozyten sollen noch zur Ergänzung erwähnt werden (patholog. Leukozytenverhalten, Abgabe von durch Paracoagulation wirkende Stoffe, 49,51,114,122). Auf diese Weise würde ein weiterer Faktor in das kinetische Modell der Gerinnung nach Brass et al. (13) eingreifen.

Die auf den letzten Seiten angeführten Ergebnisse einer Reihe von Autoren unterstreichen durch die Vielseitigkeit der möglichen Kombinationen unter den Komplexpartnern des Gerinnungsstoffwechsels und durch die vielen Kombinationsmöglichkeiten von Wasserstoffbrücken- und covalenter bzw. eingeleiteter covalenter Bindung (Pep-tidbindung zwischen γ - Ketten geknüpft = schnelle Phase, noch keine covalenten Bindungen zwischen den α - Ketten = langsame Phase) (83,87,104) die Forderung von Fletcher und Alkjaersig nach einem ganzen Spektrum von Metaboliten der Gerinnung mit verschiedenen Molekulargewichten und die Vorstellung, diese diagnostisch zu nutzen. Mit der von ihnen theoretisch und praktisch erarbeiteten und in der Folgezeit von weiteren Autoren angewendeten Gel-filtration konnten eine Anzahl von Gerinnungsstoffwechselprodukten nachgewiesen werden. Wie aus der Literatur hervorgeht, sind darunter viele Substanzen mit einem höheren Molekulargewicht als Fibrinogen in unterschiedlicher Größe nachgewiesen worden. Graeff et al., von Hugo et al. und Hafter et al. konnten bisher vorwiegend aus dem Plasma von Patientinnen mit verschiedenen gynäkologischen (77) und geburtshilflichen (44) Erkrankungen, bei Schwangerschaften, Geburten (52,53,76), bei asphyktischen Kindern (43,58) und bei Einnahme von Kontrazeptiva mittels Gelfiltration in erster Linie Komplexe in

Dimerform nachweisen (42,54,57,60), aber auch teilweise noch höhermolekulare Strukturen, darunter ebenfalls Abbauprodukte bei Plasmineinwirkung auf Fibrin-i (59); ebenfalls wiesen von Hugo et al. bei in vitro Versuchen lösliche quervernetzte Fibrinoligomere nach (Hoppe-Seyler's Z. Physiol.Chem. Bd. 358, S.1359-1363, 1977).

Nach Fletcher und Alkjaersig besteht die sogenannte "Vorschulter" (Graeff et al.) mit ihrem verschiedenartigen Aussehen aus einer Anzahl sich überlappenden Normalverteilungskurven für verschiedene Molekulargewichte. Daraus folgt, daß man die ganze "Vorschulter", die jene von Fletcher und Alkjaersig bei gleichzeitiger Einwirkung von Thrombin und Plasmin vorausgesagten komplexen Verbindungen der Blutgerinnung enthält, im Sinne des von Shainoff und Page (108) vorgeschlagenen Quotienten "Cryoprofibrin/Fibrinogen" in Beziehung zur Gesamtgerinnungssubstanz setzen kann. Die von Graeff et al. angewandte Methode würde in diesem Zusammenhang durch die insbesondere von der Warschauer Arbeitsgruppe um Kowalski†, Kopec, Wegrznowicz und Latallo in vitro erarbeiteten und von Matthias, Heene et al. und weiteren Forschern mit Adsorptionschromatographie nachgewiesenen Komplexe zwischen den Abbauprodukten des Fibrinogens bzw. Fibrins und dem Fibrinmonomer sowie den von Ly, Jakobsen, Kierulf und Bernt bei in vitro Versuchen aufgezeigten Fibrinogen-Fibrin Oligomeren mit und ohne Quervernetzung oder mit beiden nicht in ihrer Bedeutung beeinträchtigt: Die Prozentangabe an LFMK (LFMK%) gibt insbesondere als Verlaufskontrolle einen Einblick in die Reserven des "Puffersystems" Fibrinogen (Brass et al., 13), freies Fibrinmonomer in Komplexform zu binden und damit vor der Polymerisation zu bewahren. Es ist somit ein Ansatz zur Erkennung und Überwachung von Thrombosegefährdeten Patienten gegeben.

II. Material und Methodik

1. Gewinnen der Blutproben

Meistens wurde Blut aus der Vena cubitalis entnommen und von Fall zu Fall auch aus den Venen des Handrückens, wenn, insbesondere nach der Operation, der zentrale Venendruck niedrig war und aus den Venen der Ellbogenbeuge kein Blut zu gewinnen war. Mißglückte eine Venenpunktion wurde der andere Arm gewählt unter Verwendung eines neuen Kanülen-Spritzensystems. Die Vene wurde mit einer Einmalkanüle (0,80x32mm) im ersten Anstich punktiert und Blut gleichmäßig in eine 10 ml Plastikspritze aspiriert, in welcher zuvor ein Milliliter eines die Gerinnung und die Fibrinolyse hemmenden Gemisches vorgegeben war: 0,129m Tri-Na-Zitrat, 0,06 m TES (=Tris(hydroxymethyl)-methyl-2-amino-äthan-sulfonsäure), 10^5 KIE Trasylol (Bayer-Leverkusen) ad 100ml, pH 7,5. Dadurch enthielt die Spritze nach der Blutentnahme ein Gemisch aus 9 ml Blut und 1 ml Citrat-Trasylol-Hemmsubstanz. Zur guten Durchmischung wurde die Spritze mehrmals sanft umgestülpt.

Die Venenpunktion geschah jedesmal im Rahmen der üblichen Blutentnahme auf der Station für die übrigen Laboruntersuchungen zwischen acht und zehn Uhr morgens. An den Tagen, an welchen die in die Studie aufgenommenen Patientinnen operiert wurden, fand die Blutentnahme etwa ein bis zwei Stunden nach dem Ende der Operation statt.

Das erste Blut zur Bestimmung der präoperativen Kontrollwerte wurde durchweg zwei Tage vor dem Operationstag, in einigen Fällen auch am Tag davor, entnommen, die zweite Venenpunktion geschah am Tag der Operation und danach im

Intervall von einem Tag, also am zweiten, vierten, sechsten, achten und zehnten Tag des postoperativen Verlaufs. Bei einigen Patientinnen war eine Blutentnahme am zehnten Tag wegen Verweigerung der Blutabgabe nicht mehr möglich, bei anderen mußte zum Teil wegen zu schlechter Venenverhältnisse an den verschiedensten Tagen der postoperativen Phase auf eine Venenpunktion verzichtet werden, hauptsächlich im Anschluß an die Operation.

Die Patientinnen wußten zumeist nicht, daß sie in die Studie aufgenommen waren, da das Blut im Rahmen des Routinebetriebes entnommen wurde. Die Auswahl der Patientinnen zur Studie wurde durch den zeitlichen Ablauf der Laborarbeiten bestimmt; sobald das gewonnene Plasma verarbeitet war, konnten wieder neue Probandinnen nachrücken. Patientinnen mit bedeutenden Nebenerkrankungen wurden nicht in die Untersuchung hineingenommen.

2. Labormäßige Aufarbeitung der Blutproben

Im Labor wurden der Reihenfolge nach folgende Bestimmungen nach möglichst kurzem Intervall seit der Blutentnahme ausgeführt:

- 2.1. Hämatokritbestimmung,
- 2.2. Thrombozytenzählung,
- 2.3. Äthanoltest nach GODAL und ABILDGAARD,
- 2.4. Fibrinogenbestimmung nach BLOMBÄCK und BLOMBÄCK und
- 2.5. LFMK% und LFMKmg% Bestimmung

durch Fällung, Gelfiltration und planimetrische Auswertung. Bei diesen Handhabungen wurde ausschließlich Plastikmaterial benutzt und jeder Glaskontakt außer bei der Gelfiltration vermieden.

- 2.1. Der Hämatokrit wurde mit antikoagulansversetztem Blut in Micro-Hematocrit Tubes (Clay - Adams, Parsippany, N.J., USA) durch zehn-minütiges Zentrifugieren bei 8000 U/min und mit dem Häm-Gerät von Hettig bestimmt. Die Verdünnung durch das Antikoagulans wurde später bei der Berechnung der Fibrinogenkonzentration berücksichtigt nach der Formel von SELIGSOHN et al. (196).
- 2.2. Die Thrombozyten wurden in der Neubauer-Zählkammer unter dem Phasenkontrastmikroskop nach FEISSLY und LUDIN (24) ausgezählt, wobei nach den bekannten Labormethoden vorgegangen und die Neubauer-Zählkammer nach ihrer Beschichtung mit dem Blut-Novocain-Gemisch für 15 Minuten in eine feuchte Petrischale gelegt wurde, um eine gleichmäßige Verteilung der Blutzellen zu gewährleisten. Die Auszählung erfolgte nach der Formel: Die Summe der Thrombozyten aus zwei sich diagonal gegenüberliegenden Feld-einheiten mit je 16 Einzelfeldern, multipliziert mit dem Faktor 1111 ergibt die Anzahl der Thrombozyten in einem Mikroliter.

Für die weitere Verwendung des Blutes wurde aus dem Blut-Antikoagulans-Gemisch ein plättchenarmes Plasma durch Zentrifugieren in einer Kühlzentrifuge bei 4°C und bei 1200 g (=3000 U/min) über 15 Minuten hinweg gewonnen. Das über den sedimentierten Blutzellen stehende Plasma wurde mit Pipetten abgehebert und in ein weiteres Plastikröhrchen gegeben. Es erfolgte ein zweites Zentrifugieren bei 3600 g (=5000 U/min) über fünf Minuten. Dadurch wurden restliche Blutzellen zu Boden geschleudert und das doppelt gereinigte Plasma wurde in ein weiteres Plastikröhrchen (Polyäthylen) gefüllt. Anschließend folgte die Aufteilung des Plasmas in einen Anteil von 0,5 ml für den Äthanoltest und den Rest für die weiteren Bestimmungen, zu welchen auf

je fünf Milliliter 50 USP-E Heparin (Liquemin, Hoffmann-La Roche, Grenzach) gegeben wurden. Falls dieses Plasma nicht gleich verwendet werden konnte, wurde es bei -25°C eingefroren und bis zu maximal vier Wochen aufbewahrt.

2.3. Bei der Ausführung des Äthanoltestes von GODAL und ABILDGAARD (37) wurden in der Abwandlung nach KUHN und GRAEFF (1970) 0,5 ml Plasma in einem Teströhrchen vorgelegt und dazu 0,15 ml eines Äthanol-TES-Puffer-Gemisches mit einem pH von 7,8 gegeben. Durch sofortiges Mischen mit einer Schüttelmaschine konnte der Prozeß der Paracoagulation (78,73) in Gang gesetzt werden. Nach dem das Gemisch zehn Minuten absolut unberührt und still gestanden hatte, wurde der Ausgang des Testes abgelesen. In Abänderung der ursprünglichen Methode wurde das Testergebnis in vier Stufen eingeteilt: a) klar gebliebenes Plasma entspricht einem negativen Äthanoltest b) eine feine Granulation wurde als einfach positiv (+), c) eine Schlierenbildung als zweifach positiv(++) und d) eine Gelbildung als dreifach positiv (+++) bezeichnet.

2.4. Zur Bestimmung des Fibrinogengehaltes des Plasmas diente die leicht abgeänderte Methode von BLOMBÄCK und BLOMBÄCK (9). Zu 0,5 ml Plasma wurden 2,5 ml Phosphatpuffer (0,01 m Phosphatpuffer, 0,15 m NaCl, pH 6,35) und 0,15 ml Thrombinlösung gegeben (4,5 NIH Einheiten Testthrombin, ORHT, Behringwerke Marburg). Nach mehreren Stunden Reaktionszeit wurde das Fibringerinnsel mit einem Glashäkchen entnommen, auf einem Nylongewebe ausgedrückt, bis nur noch das reine Fibrin übrigblieb und in 0,15m NaCl-Lösung gewaschen zur Beseitigung von restlichen Serumproteinen; nach dem Waschvorgang erfolgte das Trocknen des Gerinnsels auf Filterpapier, damit die das Polymer spaltende Urea-Lösung möglichst nicht ver-

dünnt werde. Anschließend wurde der Clot in 10 ml einer 40%igen Urealösung in 0,2 n NaOH gelöst. Nach Zusatz von einem Milliliter 0,3 m NaCl-Lösung wurden die beiden Proben der Doppelbestimmung über Nacht im Kühlschrank bei 4°C aufbewahrt und anderntags erfolgte die Messung der optischen Dichte des in alkalischem Harnstoff gelösten Gerinnsels in einer 1cm Quarzküvette bei 280 und 325 nm. gegen eine Blindlösung, welche nur die 40%ige Urea-Lösung zusätzlich 1 ml 0,3 m NaCl enthielt, (Spektralphotometer HITACHI 181). Die Berechnung der Fibrinogenkonzentration im Plasma erfolgte nach der Formel, mg Fibrinogen/ ml

$$\text{Plasma} = E\text{-wert}_{280\text{nm}} - E\text{-wert}_{325\text{nm}} \cdot \frac{200}{15,87}. \text{ Der Faktor}$$

15,87 wurde von Hörmann und Gollwitzer 1966 als Extinktionskoeffizient des Fibrins in alkalischer Harnstofflösung ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$) bestimmt. Die Fibrinogenwerte wurden mit einem Hämatokritfaktor, der die Verdünnung des Plasmas mit dem Antikoagulans berücksichtigt, und der von Seligsohn et al. (106) berechnet worden war, korrigiert:

$$\text{mg Fibrinogen / ml Plasma} \cdot \frac{100 - \text{HK}}{(100 - \text{HK}) - 10} = \text{mg Fg/ml korrigiert. (HK = nicht korrigierter mit den Mikrotubes bestimmter Hämatokrit). Als Grundlage für die statistische Auswertung dienten nur korrigierte Fibrinogenkonzentrationen. Die endgültige Konzentration wurde aus dem Mittelwert der beiden bei der Doppelbestimmung angelegten Ansätze errechnet.}$$

- 2.5. Fällung des Fibrinogen und seiner Derivate mit β -Alanin. Nach einer von Graeff, Hafter und von Hugo entwickelten Methode wurde durch zweifaches Zentrifugieren gewonnenes und mit Liquemin versetztes Plasma mit β -Alanin gefällt. In einem Verhältnis von 1,2 ml β -Alanin auf 1 ml Plasma tropfte eine 40%ige β -Alanin-Lösung langsam mit einer konstanten Tropfgeschwindigkeit (ca. 6-8 Tropfen/min) unter beständigem Umrühren mittels Magnetrührer bei

nicht zu hoher Drehgeschwindigkeit in einen Plastikbecher, in dem sich das Plasma befand. Bei dem oben angegebenen Volumenverhältnis des β -Alanins zum Plasma wird eine Endkonzentration einer 2,5 molaren β -Alaninlösung erreicht. Diese ist nötig, um eine optimale Ausbeute an Gerinnungssubstanz aus dem Plasma zu erreichen, ohne dabei allzu viel Verunreinigung durch weitere Plasmaproteine und Lipoidverbindungen zu erhalten. Es wurden meistens 3 ml Plasma als Ausgangsmenge genommen. War das β -Alanin vollständig in das Plasma hineingetropft und hatte somit seine maximale Endkonzentration erreicht, wurde der Rührer noch kurze Zeit in Bewegung gehalten und dann das Gemisch aus gefällter Substanz und Überstand als Ganzes in ein Plastikröhrchen abgegossen. Die Fällung wurde in der Kühlzentrifuge bei 4°C und 3600 g (= 5000 U/min) 20 Minuten lang zentrifugiert. Der Überstand, der hauptsächlich aus in Lösung gebliebenen Verunreinigungen bestand, wurde verworfen.

Der im Plastikbecher nach der Fällung mit β -Alanin zurückgebliebene Rest an gefällter Substanz wurde mit 5 ml einer 2,1 m. Glycinlösung aufgeschlemmt und in das Plastikröhrchen mit der durch das Zentrifugieren sedimentierten, gefällten Substanz geschüttet. Mit einem schmalen Metallspatel wurde das Sediment am Boden des Plastikröhrchens in der Glycinlösung wieder aufgeschwemmt bis eine milchige Trübung entstand und keine größeren Partikel mehr sichtbar waren. Anschließend wurde diese zweite Fällung (mit der Glycinlösung) nochmals bei 5000 U/min (=3600g) in der Kühlzentrifuge bei 4°C für 10 min. zentrifugiert. Dieses zweite Vorgehen diente der Reinigung der aus dem Plasma gefällten Substanz, um möglichst viele nicht zum Fibrinogen und seinen Derivaten gehörige Verunreinigungen zu entfernen.

Der sich beim Zentrifugieren bildende Überstand wurde verworfen und das Plastikröhrchen mit einem nicht flau-senden Filterpapier oberhalb des Sedimentes ausgeputzt.

Die sedimentierte Substanz wurde in 1 ml eines zugegebenen TES-Trasyllol-Zitrat Puffers, pH 7,5 mittels Magnet-rührer aufgelöst. (0,06 m TES, 0,081 m NaCl, 0,0129m tri-Na Citrat, 10^5 KIE Trasyllol ad 1000 ml). Dabei war zu beachten, daß eine vollständige Lösung erreicht wurde, was bei seitlichem Lichteinfall einen Tyndall-Effekt ergab.

War der Gehalt an Gerinnungssubstanz zu groß, um in 1 ml TES Trasyllol-Zitrat Puffer gelöst werden zu können, wurde mehr Pufferlösung hinzugegeben; dies bedingte eine Berücksichtigung bei der Berechnung der Konzentration der gefällten Proteine.

Zur anschließenden Bestimmung der Konzentration der gefällten Substanz in einem Milliliter Lösung wurden davon 0,1 ml in 5,0 ml aqua dest. gegeben und die optische Dichte bei 280 und 325 nm in einer 1-cm Quarzküvette gegen aqua dest. gemessen. Die Konzentration wurde berechnet nach der Formel:
$$\frac{(E_{280} - E_{325}) \cdot 51}{1,62} = \text{mg}$$

Gerinnungssubstanz / ml Lösung.

2.5.2. Gelfiltration

Die Gelfiltration erfolgte mit einem 4%igen Agarosegel (Biogel A-15m, 100 - 200 mesh. Bio-Rad Lab. München); die mit dem Gel gepackte Säule stand im Gleichgewicht mit einem Tris-HCL-Zitratpuffer, pH 7,6 der auch als Elutionsflüssigkeit diente. Die gefällte und gereinigte Substanz wurde oben auf das Gel aufgetragen und sobald

sie bis unter dessen Oberfläche in das Gel eingetreten war, wurde ein Pufferspiegel von ca. zwei bis drei Querfinger Höhe über der Geloberfläche hergestellt und dann die Pufferflasche mit der Gelsäule verbunden. Durch den beständig nachlaufenden Puffer wurde die aufgetragene Substanz entsprechend der Schwerkraft von oben nach unten durch die Zwickel und Poren der Gelkügelchen mit einer Durchflußrate von ca. 12 ml/Stunde geschwemmt und von einem Kollektorsystem nach der Auftrennung nach Molekulargewichten in Fraktionen zu drei Millilitern aufgefangen.

2.5.3. Berechnung des relativen und absoluten Gehaltes an LFMK im Plasma:

Nach Beendigung der Gelfiltration der für die Studie interessanten Plasmabestandteile (ca. bis zur 60. Elutionsfraktion) wurden bei allen Einzelproben mit Hilfe des Spektralphotometers HITACHI 181 die Konzentrationen an Fibrinogenderivaten ausgemessen, indem die Differenz zwischen den Extinktionswerten bei 280 nm und 325 nm als Ausdruck der Energieadsorption speziell durch die aromatischen Ringe im Fibrinogenmolekül und seinen Stoffwechselprodukten gewertet werden kann. Aus den Differenzwerten wurden die Elutionskurven aufgezeichnet und durch die rückwärtige Verlängerung der auf- und absteigenden Schenkel des Fibrinogenpeaks dessen Fläche begrenzt. Vom void volume ab bis zu der rückwärtigen Verlängerung des aufsteigenden Schenkels des Fibrinogenpeaks liegt die "Vorschulter," wo sich die Komplexe mit verschiedenem Molekulargewicht in erster Linie befinden (54,52). Diese beiden Flächen werden addiert und die Vorschulter als relativer Anteil an dieser Gesamtfläche berechnet: LFMK% =

$$\frac{A}{A + B} \cdot 100 \quad \begin{array}{l} A = \text{Vorschulter} \\ B = \text{Fibrinogenpeak.} \end{array}$$

Der absolute Gehalt an Gerinnungssubstanz ergibt sich aus der Formel:
$$\text{LFMKmg\%} = \frac{\text{LFMK\%} \cdot \text{Fibrinogen (mg\%)}}{100}$$
 und wird in mg/100ml Plasma angegeben.

3. Patientengut

Insgesamt wurden 35 Probandinnen untersucht, welche in zwei Hauptgruppen unterteilt wurden: Eine, die im postoperativen Verlauf nicht mit einem Antikoagulantium behandelt wurde und eine zweite Gruppe, welche vom Abend des dritten Tages post operationem ein Antikoagulantium auf der Basis der Cumarine in einer sich nach dem QUICK-Wert richtenden Dosierung erhielt.

Das Alter in dieser ersten Gruppe von neun Patientinnen reichte von 18 bis 75 Jahren. Die im Vordergrund stehende gynäkologische Erkrankung und gewählte Operationsart sind aus der Tabelle A. des Anhangs ersichtlich.

Die zweite Gruppe von 26 Frauen erhielt eine Dosis an Antikoagulantien die sich nach dem alle zwei bis drei Tage erhobenen QUICK-Wert (Thromboplastinzeit) richtete und den Kontrollwert möglichst zwischen 20 und 30% hielt. Die erste Dosis wurde am Abend des dritten postoperativen Tages gegeben und die weiteren immer abends entsprechend dem Tagesquickwert. Wie aus der Tabelle B. des Anhangs ersichtlich, reichte das Alter zum Zeitpunkt des stationären Aufenthaltes vom 25. bis zum 65. Lebensjahr. Die Grundkrankheiten und Operationsmethoden sind ebenfalls dieser Tabelle zu entnehmen.

Diese Gruppe von 26 Patientinnen wurde zunächst als ein geschlossenes Kollektiv betrachtet und alle berechneten Parameter entsprechend statistisch behandelt. Als weitere Gesichtspunkte ergaben sich:

3.1. Eine Unterteilung nach dem Alter und

3.2. nach der Operationsmethode

3.1. Die Aufteilung in die Altersgruppen jünger als 46 und älter als 46 Jahre bildete zwei Kollektive von je 13 Patientinnen. Der Grenzwert zwischen den Kollektiven wurde nach den Angaben der Literatur gewählt; nach Beneke (8) veröffentlichte Schuman 1965 eine Studie aus dem Jahre 1959, die in den USA (einschließlich Alaska) ermittelt worden war: Er hatte vom 45. Lebensjahr ab eine bedeutende Steigerung der Mortalität an Venenthrombosen der unteren Extremität und der übrigen Venen sowie an Lungenembolien, zugleich auch einen deutlichen Anstieg der arteriellen Thrombosen und Embolien im gleichen Lebensalter festgestellt.

Die im gleichen Vortrag (8) angeführte Statistik von Schmidt (Inaugural-Dissertation 1966 Hamburg) zeigt vom 40. bis 49. Lebensjahr eine Steigerung der uni- und multilokularen Venenthrombosen, vom 50. bis 80. Lebensjahr sogar einen noch deutlicheren Anstieg. Ebenso konnte Schmidt vom 40. Lebensjahr ab eine deutliche Zunahme der an einer oder mehreren Stellen auftretenden Arterienthrombosen mit einer weiteren Steigerung in den Altersgruppen von 50 bis 60 Jahren feststellen; das Maximum lag bei noch höherem Alter zwischen 60 und 70 Jahren. Beneke selbst fand eine Zunahme der Beinvenenthrombosen mit steigendem Alter und zitiert Kramer (Vasc. Dis. 3, 1966, S.305), der bei 3474 Obduktionen an nicht ausgewähltem Krankengut 454 Thrombosefälle der unteren Extremitäten fand und feststell-

te, die Altergruppe ab 40 Jahren sei am häufigsten betroffen. Laut Beneke liegt der Altersgipfel für Beinvenenthrombosen bei Frauen zwischen dem 41. und 50. Lebensjahr. Ebenso konnte H.A.THIES an einem nicht ausgewählten Sektionsgut zeigen, daß mit steigendem Alter die Thrombosehäufigkeit zunimmt, wobei vom 45. Lebensjahr ab ein zweiter beständig anhaltender Aufwärtstrend besteht nach einer vorübergehenden Beruhigung der Kurve zwischen dem 35. und 45. Lebensjahr nach dem ersten starken Anstieg im Alter von 20 bis 35 Jahren. Die Thrombosehäufigkeit bei den Frauen liegt im ganzen deutlich über derjenigen der Männer (8, 130). Kakkar et al. (64) zeigten 1970, daß mit zunehmenden Alter die tiefen Beinvenenthrombosen nach Operationen häufiger werden; bei der Untersuchung von 40 - 80 jährigen ergab sich insbesondere im Alter von 61 bis 80 Jahren eine etwa 90%ige Steigerung gegenüber den 40 bis 60 jährigen.

Nach Fried et al. (32) gibt es nach Operationen mit zunehmendem Alter besonders aber ab dem 40. Lebensjahr eine auffällige Steigerung der tiefen Beinvenenthrombosen. Anders beurteilen SHARNOFF et al. (109) und Ygge (128) den Zusammenhang zwischen Alter und Gerinnung: Es gäbe in dieser Frage bei Operationen und dem postoperativen Verlauf keine Beziehung.

- 3.2. Die mit einem oralen Antikoagulantium im postoperativen Verlauf behandelten Patientinnen wurden außerdem unter dem Gesichtspunkt der Operationsmethode in eine Gruppe mit abdominaler und eine zweite mit vaginaler Hysterektomie unterteilt; beide Kollektive bestanden aus jeweils 9 Frauen. Es wurde auf ein annähernd gleiches Lebensalter bei je einem Beobachtungspaar geachtet. Die übrigen Operationen fielen bei dieser Betrachtung wegen

mangelnder Vergleichsmöglichkeit weg. In der Literatur wird über unterschiedliche Aussagen berichtet: 1942 berichtete von Kaulla (66), daß im Vergleich zu anderen Gebieten, unabhängig von der Größe der Operation, diejenigen im Bauchraum eine deutlich größere Thrombosebelastung postoperativ gezeigt hätten.

Zukschwerdt gab bei Operationen im Bereich des Bauches, besonders bei Unterleibsoperationen, eine starke Thrombosebelastung an (130). 1972 konnten Flute et al. (31) bei verschiedenen Parametern der Blutgerinnung (Fibrinogenkonzentration des Plasmas, Thrombozyten, FDP und Ly-sistime) im postoperativen Verlauf unterschiedliches Verhalten bei Patienten mit und ohne Laparatomie bei gesicherten Signifikanzen nachweisen. Wille schrieb 1959 (125), bei Laparatomien seien im TEG stärkere Veränderungen als bei vaginaler Totalexstirpation aufgetreten. Ebenso gelang es Friend et al. (32), im postoperativen Verlauf bei jungen Frauen ohne Allgemeinerkrankungen bei abdominalen Operationen in 23,7% und bei vaginalen Operationen in 9% eine tiefe Beinvenenthrombose festzustellen. Es entsteht der Eindruck, daß vaginal ausgeführte Operationen an Bauchorganen eine geringere Thrombosebelastung haben als solche mit abdominalem Zugang. Zudem darf man der Literatur zufolge als gesichert ansehen, daß Operationen mit Eröffnung des Bauchraumes eine deutlich hohe Thrombosebelastung haben.

Die Patientinnen erhielten nach der Operation Dextraninfusionen, wenn sie a) älter als 50 Jahre waren b) unter Varikosis litten und c) an einem Carzinom erkrankt waren. Die Dextraninfusionen wurden in einer Dosierung von 500ml innerhalb von sechs Stunden während der Operation begonnen und am ersten bis dritten Tag danach fortgesetzt. Die

gleiche Therapie wurde bei allen Patientinnen angewendet, bei denen wegen Kontraindikationen keine orale Antikoagulantientherapie durchgeführt werden konnte. Patientinnen mit mehr als 70 Lebensjahren und Ausnahmesituationen der Gerinnung erhielten kein Dextran.

Die bei allen Patientinnen durchgeführte Infusionstherapie am Tag der Operation lief nach dem folgenden Schema ab:

- a) 500 ml Glucose
- b) 1000 ml Laevulose
- c) 500 ml Biosteril ASP
- d) 500 ml Aminofusin
- e) 500 ml physiolog. Kochsalzlösung.

4. Statistische Berechnung

4.1. Statistische Zusammenstellung

Die beobachteten Parameter wurden für jedes der beiden Hauptkollektive einzeln berechnet und dann untereinander verglichen. Für den Vergleich der präoperativen Werte der LFMK% mit denen des Operationstages und des zweiten postoperativen Tages wurden die Einzelstichproben aller 35 Patientinnen, soweit welche vorlagen, genommen, weil die Behandlung erst vom Abend des dritten postoperativen Tages ab unterschiedlich war.

Ferner wurden die gemessenen Parameter (Fibrinogen, LFMK% und LFMKmg%) in den Altersgruppen und nach der Operationsmethode unterteilten Gruppen berechnet und untereinander verglichen.

Im einzelnen wurde mit der einfaktoriellen Varianzanalyse ein Vergleich der für jeweils einen beobachteten Tag aufgestellten Mittelwerte innerhalb eines Kollektives berechnet:

- 1.) bei den Patientinnen ohne orales Antikoagulantium (präop.-8.Tag po.)
- 2.) bei den Patientinnen mit einem oralen Antikoagulantium (präop.- 10.Tag po.)
- 3.) bei der Altersgruppe jünger als 46 Jahren (präop. - 10. Tag po.)
- 4.) bei der Altersgruppe älter als 46 Jahren (präop.- 10. Tag po.)
- 5.) bei der Gruppe mit abdominaler Hysterektomie (präop.- 10. Tag po.)
- 6.) bei der Gruppe mit vaginaler Hysterektomie (präop. - 10. Tag po.)

Jeweils wurde die erste mit der zweiten Gruppe, die dritte mit der vierten und die fünfte mit der sechsten anhand der einfaktoriellen Varianzanalyse untereinander verglichen. Diese Vergleiche innerhalb einer Gruppe und der Gruppen untereinander sind für die einzelnen Parameter (Fibrinogen, LFMK% und LFMKmg%) berechnet worden. Zusätzlich wurden die Mittelwerte in den angegebenen Kollektiven aufgestellt und die Standardabweichung bestimmt. Es sind die Hauptzusammenhänge graphisch dargestellt worden.

Da der Äthanoltest nach Slaastad et al. (111) außer von der Fibrinomonomerkonzentration auch noch vom Fibrinogen abhängig ist, wurden Kontingenzberechnungen für die Beziehungen

- 1) Äthanoltest - Fibrinogenkonzentration mg%
- 2) Äthanoltest - LFMK%
- 3) Äthanoltest - LFMKmg%

- 4) Äthanoltest - Fibrinogenkonzentration - LFMK%
- 5) Äthanoltest - Fibrinogenkonzentration - LFMKmg% durchgeführt.

4.2. Statistische Methoden

Zunächst wurden mit dem KOLMOGOROFF-SMIRNOFF Test alle Fibrinogen- bzw. LFMK%Werte auf eine Normalverteilung hin überprüft. Da dieser Test auch sehr empfindlich auf Ungleichheiten der Varianzen in den verschiedenen Behandlungsstufen reagiert, waren mit dem Nachweis der Normalverteilung die Voraussetzungen einer Varianzanalyse zum Vergleich der einzelnen Kollektive gegeben: 1.) Normalverteilung, 2) gleiche Varianz, 3.) voneinander unabhängige Stichprobenerhebungen (15).

Nach der statistischen Gesetzmäßigkeit, daß eine auf statistischen Größen basierende statistische Meßzahl die gleiche Verteilung wie die basalen Größen besitzt, mußten auch die aus der Fibrinogenkonzentration und LFMK% berechneten LFMKmg% normalverteilt sein. Die Normalverteilungen dienten als Voraussetzung für Varianzanalysen.

Beim Vergleich der einzelnen Kollektive untereinander wurde die einfaktorielle Varianzanalyse angewendet.

Zwischen den Rängen des Äthanoltestes und den beobachteten Fibrinogen-, LFMK%- und LFMKmg%-Werten wurde eine Kontingenzberechnung aufgestellt, da eine Korrelationberechnung nur bei meßbaren Werten, nicht aber bei einer Rangstufung zulässig ist.

Zur Auswertung wurden Tabellen aus (15) und (112) benutzt.

Tabelle A

Name		Alter	Diagnose	OP-Art
B.,M	18. 6.1924	51	Mamma Ca.li.	Mastektomie nach STEWART und Ausräumung d. Axilla
D.,Ch.	23. 5.1932	43	Uterusmyomat. essentielle Hypertonie	vaginale Hysterektomie + Adnektomie bds.
H.,E.	13. 2.1925	50	Uterusmyomat.	abdominale Hysterektomie + Adnektomie li.
R.,R.	27.11.1901	74	Mamma Ca.Hypertonie, Diabetes mell.	Ablatio mammae li.
B.,Th.	22. 1.1923	52	Uterusmyomat. Fistel a.Bekkenboden	vaginale Hysterektomie Fistelplastik
H.,D.	5. 8.1926	49	Mamma Ca.	Ablatio mammae re.+ Ausräumung d.Axilla
B.,H.	17. 3.1957	18	ROKITANSKY-KÜSTER Syndrom	Mash-Craft Plastik
E.,G.	25. 4.1939	36	psych.veränderte Persönlichkeit, chron.Hepatitis	Tubenligatur durch hint. Colpocoeliotomie
M.,C.	16.10.1905	70	Adeno Ca. (Corpus Ca.I.)	Laparatomie

Tabelle B

Name	*	Alter	Diagnose	OP-Art
H.,M.	11. 7.1929	46	Uterusmyomat. unklares Fieber	abdominale Hysterektomie + Adnektomie re.
J.,B	13. 6.1912	63	Adeno Ca.corporis uteri	abdominale Hysterektomie + Adnektomie bds.
M.,A.	6. 2.1922	53	Uterusmyomat. Hypermenorrhoe Anämie	abdominale Hysterektomie + Adnektomie bds.
J.,K.	13.12.1919	56	Uterusmyomat.	abdominale Hysterektomie + Adnektomie bds. MARSHALL-MARCHETTI
R.,K.	18. 6.1915	60	Mamma Ca.li.	Ablatio mammae li. + Ausräumung d.Axilla
K.,A.	11. 1.1914	61	Mamma Ca.li.	Ablatio mammae + Ausräumung d. Axilla
H.,J.	16. 6.1910	65	Mamma Ca.li. Altersdiabetes, Hypertonie	Mastektomie nach STEWART
W.,F.	23. 7.1922	53	Uterusmyomat.	abdominale Hysterektomie + Adnektomie bds.
J.,K.	12. 3.1923	52	Uterusmyomat.	abdominale Hysterektomie
W.,O.	27.12.1929	46	Carzinoma in situ	vaginale Hysterektomie mit Scheidenmanschette
L.,K.	27. 8.1915	60	Carzinoma in situ	vaginale Hysterektomie mit Scheidenmanschette
W.,M.	11.11.1922	53	Uterusmyomat. Harninkontinenz II.Grades	vaginale Hysterektomie mit vorderer und hinterer Scheiden-Beckenboden Damm-Plastik
W.,K.	31.10.1919	56	Carzinoma in situ	vaginale Hysterektomie
H.,L.	2.12.1935	40	Uterusmyomat.	abdominale Hysterektomie + Adnektomie li.
M.M.	27. 5.1930	45	Uterusmyomat.	abdominale Hysterektomie + Adnektomie li.

Fortsetzung Tabelle B

Name	*	Alter	Diagnose	OP-Art
K.,G.	26. 6. 1939	36	Uterusmyomat.	abdominale Hysterektomie + Adnektomie re.
B.,C.	28. 1.1939	36	Endometriose	abdominale Hysterektomie
D.,G.	20. 5.1941	34	Collum Ca.I	WERTHEIM-OP.
J.,H.	15. 9.1930	45	Uterusmyomat.	abdominale Hysterektomie + Adnektomie bds.
D.,J.	18. 9.1942	33	Metrorrhagien	vaginale Hysterektomie
M.,J.	14. 6.1942	33	Uterusmyomat.	vaginale Hysterektomie
T.,A.	20. 5.1942	33	Uterusmyomat.	vaginale Hysterektomie
P.,A.	28.12.1935	40	Carzinoma in situ Harninkontinenz II. Grades	vaginale Hysterektomie, vord.u.hint.Scheidenplastik
D.,T.	20. 9.1935	40	Carzinoma in situ Senkung des Beckenbodens	vaginale Hysterektomie, vordere Scheiden- + Beckenbodenplastik
R.,J.	20. 3.1950	25	Ovarialfibrom li.	Adnektomie
K.,M.	24. 1.1939	36	Depression, psych.Veränderung	vaginale Hysterektomie

III. Ergebnisse

1. Berechnung der Mittelwerte und Standardabweichungen

1.1. Fibrinogen (in mg%)

1.1.1. Fibrinogenbestimmung bei der Gruppe ohne orale Antikoagulantientherapie vom 3. Tag p.o. an

	präop.	OP	2.po.	4.po.	6.po.	8.po.
$\bar{x}$	271,4444	234,857	412,111	428,667	437,778	402,333
S	55,383	79,794	47,769	62,574	69,941	69,426
n	9	7	9	9	9	9

1.1.2. Fibrinogenbestimmung bei der Gruppe mit oraler Antikoagulantientherapie vom 3. Tag p.o. an

	präop.	OP	2.po.	4.po.	6.po.	8.po.	10.po.
$\bar{x}$	255,333	199,8	439,32	454,28	402,208	388,09	370,421
S	70,672	40,455	82,868	78,877	85,517	86,489	88,915
n	24	20	25	25	24	22	19

1.1.3. Fibrinogenbestimmung bei der Gruppe mit oraler Antikoagulantientherapie vom 3. Tag p.o. an bei Patientinnen jünger als 46 Jahre

	präop.	OP	2.po.	4.po.	6.po.	8.po.	10.po.
$\bar{x}$	242,0	192,91	440,077	439,538	387,667	392,167	362,333
S	61,911	27,844	78,07	82,1	98,974	105,185	102,361
n	11	11	13	13	12	12	9

1.1.4. Fibrinogenbestimmung bei der Gruppe mit oraler Antikoagulantientherapie vom 3. Tag p.o. an bei Patientinnen älter als 46 Jahre

	präop.	OP	2.po.	4.po.	6.po.	8.po.	10.po.
$\bar{x}$	266,615	208,222	436,077	470,25	418,364	383,2	376,556
S	77,961	52,656	87,831	75,406	74,183	62,314	84,592
n	13	9	13	12	11	10	10

1.1.5. Fibrinogenbestimmung bei der Gruppe mit oraler Antikoagulantientherapie vom 3. Tag p.o. an bei Patientinnen mit vaginaler Hysterektomie

	präop.	OP	2.po.	4.po.	6.po.	8.po.	10.po.
$\bar{x}$	242,25	190,625	429,333	419,0	365,5	369,5	369,111
S	50,658	28,259	79,459	70,518	89,396	92,875	68,153
n	8	8	9	8	8	8	9

6. Fibrinogenbestimmung bei der Gruppe mit oraler Antikoagulantientherapie vom 3. Tag p.o. an bei Patientinnen mit abdominaler Hysterektomie

	präop.	OP	2.po.	4.po.	6.po.	8.po.	10.po.
$\bar{x}$	270,111	194,833	456,0	497,333	454,375	445,0	390,333
S	97,626	21,489	70,527	54,037	81,133	65,417	120,382
n	9	6	9	9	8	8	6

Fibrinogen (mg/100ml)

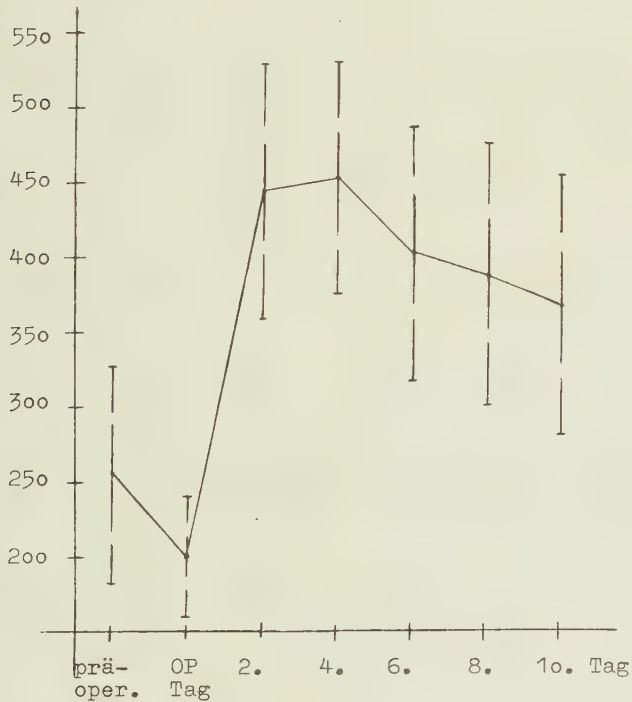


FIG. 1 Fibrinogenkonzentration im Plasma präoperativ und im postoperativen Verlauf. Mittelwerte und Standardabweichungen

1.2. LFMK%

1.2.1. LFMK% Bestimmung bei der Gruppe ohne orale Antikoagulantien-therapie

	präop.	OP	2.po.	4.po.	6.po.	8.po.
$\bar{x}$	3,0825	3,68	3,1056	3,3122	3,6867	3,8456
S	0,4415	0,9703	0,9152	0,865	1,1046	1,0481
n	8	7	9	9	9	9

1.2.2. LFMK% Bestimmung bei der Gruppe mit oraler Antikoagulantien-therapie vom 3. Tag p.o. an

	präop.	OP	2.po.	4.po.	6.po.	8.po.	10.po.
$\bar{x}$	3,474	4,023	3,3823	3,867	3,7613	3,5559	3,959
S	0,5932	1,1777	0,7616	0,9045	0,7644	0,8322	0,853
n	25	20	26	23	23	22	19

1.2.3. LFMK% Bestimmung bei der Gruppe mit oraler Antikoagulantien-therapie vom 3. Tag po. an bei Patientinnen jünger als 46 Jahre

	präop.	OP	2.po.	4.po.	6.po.	8.po.	10.po.
$\bar{x}$	3,2733	3,8545	3,3423	4,1567	3,6554	3,7458	4,068
S	0,6254	1,3452	0,7976	1,2052	0,5473	0,8495	0,689
n	12	11	13	12	13	12	9

1.2.4. LFMK% Bestimmung bei der Gruppe mit oraler Antikoagulantien-therapie vom 3. Tag po. an bei Patientinnen älter als 46 Jahre

	präop.	OP	2.po.	4.po.	6.po.	8.po.	10.po.
$\bar{x}$	3,6546	4,2289	3,4223	3,6583	3,899	3,328	3,8611
S	0,5329	0,9722	0,7541	0,6857	0,9959	0,7925	1,005
n	13	9	13	12	10	10	10

1.2.5. LFMK% Bestimmung bei der Gruppe mit oraler Antikoagulantien-therapie vom 3. Tag po. an bei Patientinnen mit vaginaler Hysterektomie

	präop.	OP	2.po.	4.po.	6.po.	8.po.	10.po.
$\bar{x}$	3,2575	4,675	3,3633	4,0071	3,585	3,8075	3,8171
S	0,6175	0,9003	0,8909	0,6781	0,4731	1,0114	1,045
n	8	8	9	7	8	8	9

1.6. LFMK% Bestimmung bei der Gruppe mit oraler Antikoagulantien-
therapie vom 3. Tag po. an bei Patientinnen mit abdominaler
Hysterektomie

	präop.	OP	2.po.	4.po.	6.po.	8.po.	10.po.
$\bar{x}$	3,6256	3,55	3,2333	3,7922	3,9063	3,6988	4,4317
S	0,3726	1,3665	0,4458	0,9009	0,9491	0,7347	0,5017
n	9	6	9	9	8	8	6

LFMK%

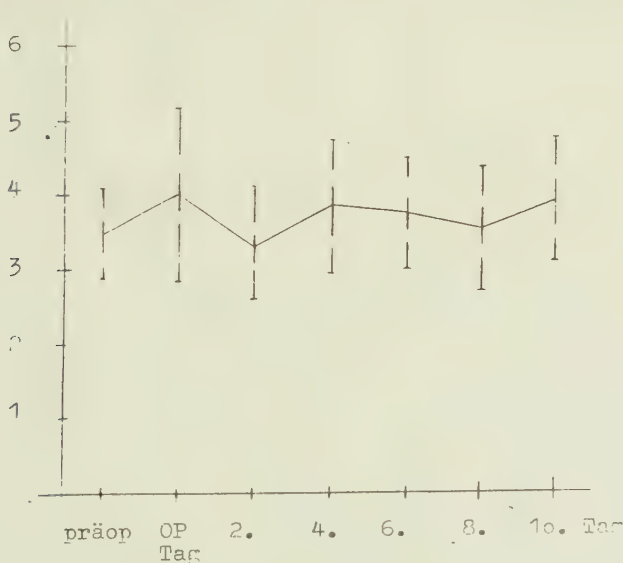


FIG. 2 LFMK% präoperativ und im postoperativen Verlauf
Mittelwerte und Standardabweichungen

1.3. LFMK mg%

3.1. LFMK mg% Bestimmung bei der Gruppe ohne orale Antikoagulantien

	präop.	OP	2.po.	4.po.	6.po.	8.po.
$\bar{x}$	8,2988	8,6229	13,0856	14,1256	17,2589	15,6267
S	2,4608	3,2977	4,9401	3,7373	5,3524	5,7378
n	8	7	9	9	9	9

1.3.2.	LFMKmg% Bestimmung bei der Gruppe mit oraler Antikoagulantien- therapie vom 3. Tag po. an						
	präop.	OP	2.po.	4.po.	6.po.	8.po.	10.po.
$\bar{x}$	8,9713	7,925	14,5931	16,31	15,795	13,2526	14,7837
S	3,3378	2,2885	4,2236	4,2223	5,6253	5,9675	5,2988
n	24	20	26	24	24	22	19
1.3.3.	LFMKmg% Bestimmung bei der Gruppe mit oraler Antikoagulantien- therapie vom 3. po. Tag an bei Patientinnen <u>jünger</u> als 46 Jahre						
	präop.	OP	2.po.	4.po.	6.po.	8.po.	10.po.
$\bar{x}$	8,0355	7,3173	14,3308	17,9367	14,1315	14,8683	14,8656
S	3,0831	2,2586	4,3968	5,8252	3,8582	5,7471	5,2371
n	11	11	13	12	13	12	9
1.3.4.	LFMKmg% Bestimmung bei der Gruppe mit oraler Antikoagulantien- therapie vom 3. Tag po. an bei Patientinnen <u>älter</u> als 46 Jahre						
	präop.	OP	2.po.	4.po.	6.po.	8.po.	10.po.
$\bar{x}$	9,7631	8,6678	14,8554	17,115	17,7609	12,639	14,71
S	3,4569	2,2210	4,2051	3,5439	6,8607	3,2217	5,6403
n	13	9	13	12	11	10	10
1.3.5.	LFMKmg% Bestimmung bei der Gruppe mit oraler Antikoagulantien- therapie vom 3.Tag po. an bei Patientinnen mit <u>vaginaler</u> Hysterektomie						
	präop.	OP	2.po.	4.po.	6.po.	8.po.	10.po.
$\bar{x}$	8,305	8,7488	13,9367	17,9925	13,1614	13,905	14,0211
S	2,6604	1,1883	4,8359	4,7909	4,324	4,7664	4,3652
n	8	8	9	8	8	8	9
1.3.6.	LFMKmg% Bestimmung bei der Gruppe mit oraler Antikoagulantien- therapie vom 3. Tag po. an bei Patientinnen mit <u>abdominaler</u> Hysterektomie						
	präop.	OP	2.po.	4.po.	6.po.	8.po.	10.po.
$\bar{x}$	9,8544	6,8283	14,6	18,8111	17,7175	16,6788	17,4967
S	4,2935	2,3094	2,6172	4,6051	5,1759	4,8313	6,4654
n	9	6	9	9	8	8	6

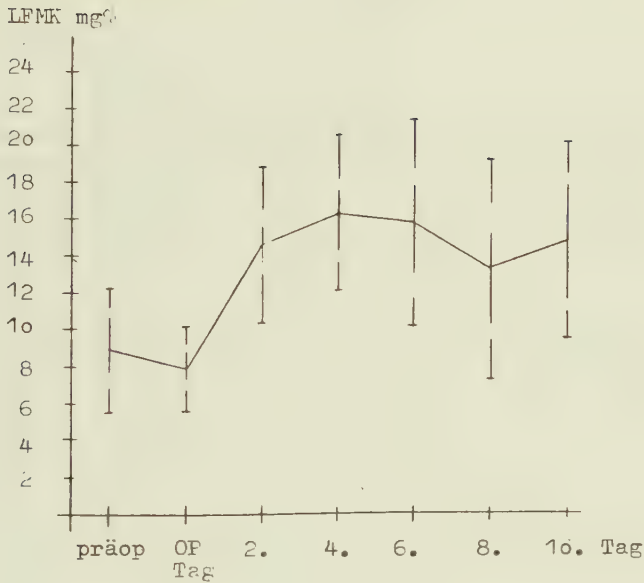


FIG. 3 LFMK mg% präoperativ und im postoperativen Verlauf
Mittelwerte und Standardabweichungen

1.4. Thrombozyten

4.1. Thrombozytenzählung bei der Gruppe ohne orale Antikoagulantientherapie

	präop.	OP	2.po.	4.po.	6.po.	8.po.
$\bar{x}$	246.667	183.857	218.222	238.111	246.444	276.444
S	65.406	34.873	55.2851	36.9812	48.7676	66.023
n	9	7	9	9	9	9

4.2. Thrombozytenzählung bei der Gruppe mit oraler Antikoagulantientherapie vom 3. Tag po. an

	präop.	OP	2.po.	4.po.	6.po.	8.po.	10.po.
$\bar{x}$	203.348	188.550	192.960	208.120	213.1739	236.050	236.611
S	44.8914	43.6776	43.8962	50.8333	46.5585	65.6726	61.7691
n	23	20	25	25	23	20	18

1.4.3. Thrombozytenzählung bei der Gruppe mit oraler Antikoagulantien-							
therapie vom 3. Tag an bei Patientinnen <u>jünger</u> als 46 Jahre							
	präop.	OP	2.po.	4.po.	6.po.	8.po.	10.po.
$\bar{x}$	220.417	201.000	203.583	226.462	228.923	260.500	264.000
S	52.159	49.566	46.040	54.744	47.054	75.257	57.416
n	12	11	12	13	13	10	8
1.4.4. Thrombozytenzählung bei der Gruppe mit oraler Antikoagulantien-							
therapie vom 3. Tag po. an bei Patientinnen <u>älter</u> als 46 Jahre							
	präop.	OP	2.po.	4.po.	6.po.	8.po.	10.po.
$\bar{x}$	184.727	173.333	183.154	188.250	192.700	211.600	214.700
S	26.642	31.405	41.154	39.245	39.022	45.967	58.674
n	11	9	13	12	10	10	10
1.4.5. Thrombozytenzählung bei der Gruppe mit oraler Antikoagulantien-							
therapie vom 3. Tag po. an bei Patientinnen mit <u>vaginaler</u>							
Hysterektomie							
	präop.	OP	2.po.	4.po.	6.po.	8.po.	10.po.
$\bar{x}$	191.375	187.125	192.889	194.000	210.000	227.000	264.000
S	59.313	65.525	58.852	68.698	64.020	62.885	105.631
n	8	8	9	8	8	6	9
1.4.6. Thrombozytenzählung bei der Gruppe mit oraler Antikoagulantien-							
therapie vom 3. Tag po. an bei Patientinnen mit <u>abdominaler</u>							
Hysterektomie							
	präop.	OP	2.po.	4.po.	6.po.	8.po.	10.po.
$\bar{x}$	210.125	202.000	208.125	234.000	232.250	280.375	260.500
S	38.443	19.900	23.685	40.022	21.579	63.315	29.249
n	8	6	8	9	8	8	6

Thrombozyten/ μ l
x 1000

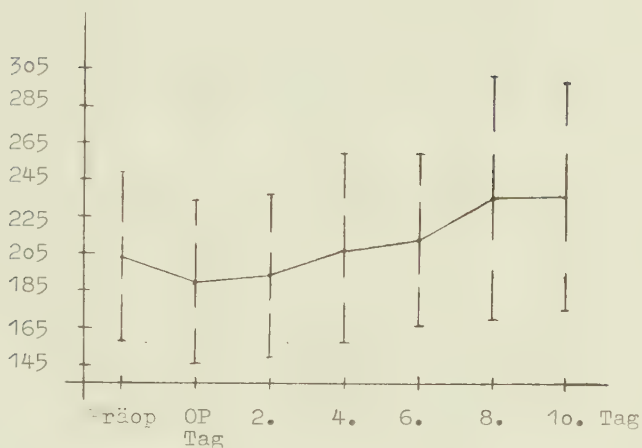


FIG. 4 Thrombozyten/ μ l präoperativ und im postoperativen Verlauf
Mittelwerte und Standardabweichungen

Langwert

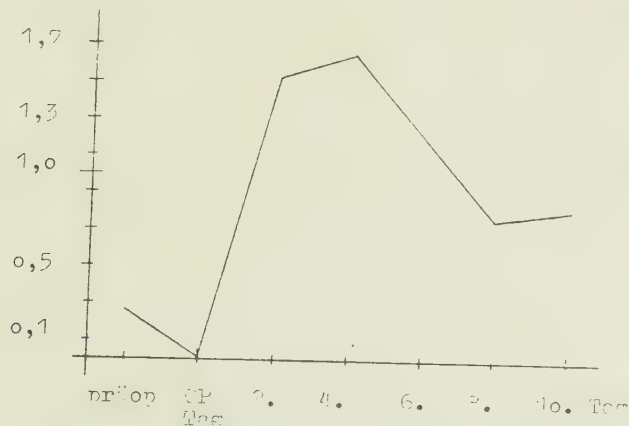


FIG. 5 Mittelwerte der Thrombozytenzahl präoperativ und im postoperativen Verlauf

1.5. Äthanoltest. Mittelwerte beim Äthanol-Test negativ = 0
+ = 1 ++ = 2 +++ = 3

1.5.1. Gruppe ohne orale Antikoagulantien po.

	präop.	OP	2.po.	4.po.	6.po.	8.po.	10.po.
$\bar{x}$	0,44	0,43	1,69	1,36	1,17	1,25	---
n	9	7	9	9	9	9	

1.5.2. Gruppe mit oraler Antikoagulantientherapie vom 3. Tag po. an

	präop.	OP	2.po.	4.po.	6.po.	8.po.	10.po.
$\bar{x}$	0,26	0	1,52	1,64	1,20	0,76	0,81
n	24	20	25	25	24	22	19

1.5.3. Gruppe mit oraler Antikoagulantientherapie vom 3. Tag po. an
bei Patientinnen jünger als 46 Jahre

	präop.	OP	2.po.	4.po.	6.po.	8.po.	10.po.
$\bar{x}$	0,42	0	1,54	1,73	1,29	0,9	1,06
n	11	11	13	13	12	12	9

1.5.4. Gruppe mit oraler Antikoagulantientherapie vom 3. Tag po. an
bei Patientinnen älter als 46 Jahre

	präop.	OP	2.po.	4.po.	6.po.	8.po.	10.po.
$\bar{x}$	0,12	0	1,5	1,35	1,1	0,61	0,56
n	12	9	13	12	11	10	10

1.5.5. Gruppe mit oraler Antikoagulantientherapie vom 3. Tag po. an
bei Patientinnen mit vaginaler Hysterektomie

	präop.	OP	2.po.	4.po.	6.po.	8.po.	10.po.
$\bar{x}$	0,17	0	1,5	1,86	1,06	0,93	0,81
n	8	8	9	8	8	8	9

1.5.6. Gruppe mit oraler Antikoagulantientherapie vom 3. Tag po. an
bei Patientinnen mit abdominaler Hysterektomie

	präop.	OP	2.po.	4.po.	6.po.	8.po.	10.po.
$\bar{x}$	0,33	0	1,72	1,55	1,25	0,71	0,81
n	9	6	9	9	8	8	6

QUICK %

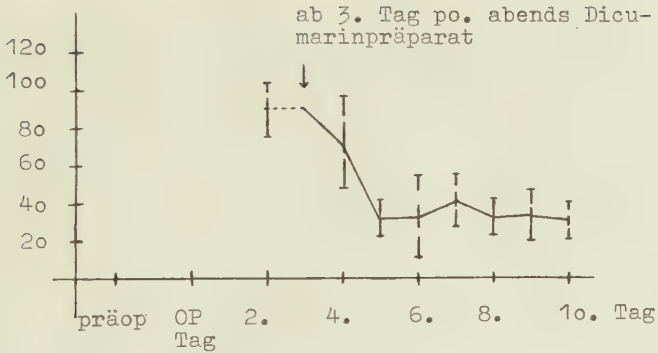


FIG. 6 Thromboplastinzeit (QUICK) im postoperativen Verlauf. Präoperativ PTT mit 31,38 sec im Normbereich Mittelwerte und Standardabweichungen

HK (%)

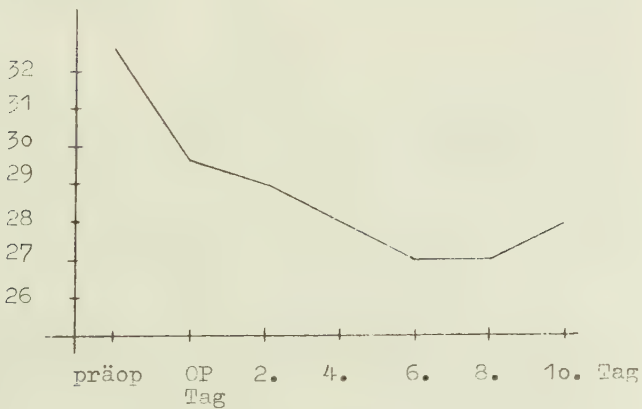


FIG. 7 Hämatokritwerte präoperativ und im postoperativen Verlauf

2. LfMK% Berechnungen mittels einfaktorieller Varianzanalyse

2.1. Einfaktorielle Varianzanalyse zur Gegenüberstellung des präoperativen Ausgangswertes und der Mittelwerten der LFMK% an den einzelnen Tagen des postoperativen Verlaufes

2.1.1. Bei allen Patientinnen (ohne und mit späterer Antikoagulantientherapie)

2.1.1.1. Am OP-Tag

	Σx	Σx^2	n	
präop.	111,45	387,5401	33	
OP	106,22	450,4882	27	
Variationsursache	Quadrat-summe	Freiheits-grad	Varianz	Varianz-verhältnis
Behandlungsstufe	6,13151	1	6,13151	F=8,4219434
Rest	42,22631	58	0,7280398	

$F_{krit}(p=0,01) = 7,10 \quad F > F_{krit}$ Signifikanz auf dem 1% Niveau

$F_{krit}(p=0,005) = 8,49 \quad F < F_{krit}$

Die LFMK% sind am OP-Tag eindeutig erhöht.

2.1.1.2. Am 2. postoperativen Tag

	Σx	Σx^2	n	
präop.	111,45	387,5401	33	
2.Tag po.	115,89	405,4403	35	
Variationsursache	Quadrat-summe	Freiheits-grad	Varianz	Varianz-verhältnis
Behandlungsstufe	1,5039	1	1,5039	F=3,1595155
Rest	31,41539	66	0,4759907	

$F_{krit}(p=0,10) = 2,79 \quad F > F_{krit}$ Signifikanz auf dem 10% Niveau

Die LfMK% sind am 2. Tag po., gemessen an der international anerkannten 5% Grenze, nicht unterschiedlich zum Mittelwert der präoperativen LFMK%. Jedoch Tendenz zu niedrigeren LFMK% Werten gegenüber dem präoperativen Wert.

LFMK® Bestimmung

2.1.2. Gruppe ohne Antikoagulantien po.

Vergleich	n1	n2	n	Varianzverhältnis	Signifikanz	Bedeutung
					0,25	
a) präop./OP	8	7	15	2,4704032	+	nach 5% Niveau Grenze: kein Unterschied zwischen den Mittelwerten der beiden Kollektive, Trend in Richtung LFMK®-Vermehrung am OP-Tag (15% Niveau)
b) präop./2.po.	8	9	17	0,004185517	-	die Mittelwerte der beiden Kollektive sind nicht voneinander unterschiedlich: Am 2. Tag po. LFMK® Verhalten wie präop
c) präop./4.po.	8	9	17	0,4561484	-	Die Mittelwerte der beiden Kollektive sind nicht voneinander unterschiedlich: Am 4. Tag po. LFMK® Verhalten wie präop.
d) präop./6.po.	8	9	17	2,0844125	+	nach 5% Niveau Grenze: kein Unterschied zwischen den Mittelwerten der beiden Kollektive, LFMK® Verhalten wie präop.
e) präop./8.po.	8	9	17	2,921676	+	nach der 5% Niveau Grenze: kein Unterschied zwischen den Mittelwerten der beiden Kollektive, Trend zur LFMK® Vermehrung am 8. Tag po. (12% Niveau)

2.1.3. Gruppe mit einer oralen Antikoagulantientherapie vom 3. Tag po. an

Vergleich	Pröpo. n1	n2	F n	Varianzverhältnis	Signifikanz	Bedeutung
					0,05 0,1 0,15 0,25	
a) präop./Op	25	20	45	4,1253554	+	Am Operationstag sind die LFMK $\times$ erhöht gegenüber präoperativ.
b) präop./2.po.	25	26	51	0,2131373		Die Mittelwerte der beiden Kollektiven sind nicht voneinander verschieden. Am 2. Tag po.verhalten sich die LFMK $\times$ wie präoperativ.
c) präop./4.po.	25	23	48	3,0915288	+	nach dem internationalen 5% Niveau: keine Unterschiede zwischen den Mittelwerten der beiden Kollektive. Tendenz in Richtung LFMK $\times$ Vermehrung am 4. Tag po. gegenüber präoperativ.
d) präop./6.po.	25	23	48	2,1295722	+	nach dem internationalen Niveau:kein Unterschied zwischen den Mittelwerten der beiden Kollektive.
e) präop./8.po.	25	22	47	0,1599144		die Mittelwerte der beiden Kollektive sind nicht voneinander unterschiedlich. Am 8.Tag po. verhalten sich die LFMK $\times$ wie präoperativ.
f) präop./10.po.	25	19	44	4,9134729	+	Die Mittelwerte der beiden Kollektive sind unterschiedlich. Am 10.Tag po. sind die LFMK $\times$ erhöht gegenüber präoperativ.

2.1.4. Gruppe mit einer oralen Antikoagulantientherapie vom 3. Tag po. an bei Patientinnen jünger als 46 Jahre

Vergleich präop. n_1 n_2 Σ n Varianzverhältnis Signifikanz Bedeutung

0,025 0,05 0,1 0,15 0,25

a) präop./OP 12 11 23 1,6156712

+

nach dem internationalen 5% Niveau: kein Unterschied zwischen den Mittelwerten der beiden Kollektive

b) präop./2.po. 12 13 25 0,3525836

kein Unterschied zwischen den Mittelwerten der beiden Kollektive. Am 2. Tag po. verhalten sich die LFMK wie präoperativ.

c) präop./4.po. 12 12 24 5,0789397

+

Am 4. Tag po. sind die Mittelwerte der beiden Kollektive voneinander verschieden: signifikante Erhöhung der LFMK am 4.Tag po

d) präop./6.po. 12 13 25 2,6527709

nach dem internationalen 5% Niveau: kein Unterschied zwischen den Mittelwerten der beiden Kollektive. Die LFMK verhalten sich am 6. Tag po.wie präop.

e) präop./8.po. 12 12 24 2,4075794

-

-

-

nach dem internationalen 5% Niveau: kein Unterschied zwischen den Mittelwerten der beiden Kollektive. Die LFMK verhalten sich am 8. Tag po. wie präoperativ.

f) präop./10.po. 12 9 21 7,6262791

+

Am 10.Tag po.Unterschied zwischen den Mittelwerten der beiden Kollektive: signifikante Erhöhung der LFMK am 10.Tag po

2.1.5. Gruppe mit einer oralen Antikoagulantientherapie vom 3. Tag po. an bei Patientinnen älter als 46 Jahre

Vergleich	pröp. n			Varianzverhältnis	Signifikanz	Bedeutung
	n1	n2	n			
a) pröp./OP	13	9	22	3,1979374	+	nach dem internationalen 5% Niveau kein Unterschied zwischen den Mittelwerten der beiden Kollektive. Tendenz in Richtung Vermehrung der LFMK% am OP-Tag (10% Niveau)
b) pröp./2.po.	13	13	26	0,822875	-	kein Unterschied zwischen den Mittelwerten der beiden Kollektive. Am 2.Tag po. verhalten sich die LFMK% wie pröp.
c) pröp./4.po.	13	12	25	0,0021447473	-	kein Unterschied zwischen den Mittelwerten der beiden Kollektive. Am 4.Tag po. verhalten sich die LFMK% wie pröp.
d) pröp./6.po.	13	10	23	0,5747494	-	kein Unterschied zwischen den Mittelwerten der beiden Kollektive. Am 6.Tag po. verhalten sich die LFMK% wie pröp.
e) pröp./8.po.	13	10	23	2,4319263	+	nach dem internationalen 5% Niveau kein Unterschied zwischen den Mittelwerten der beiden Kollektive. Tendenz in Richtung Vermehrung der LFMK% am 8.Tag po. (15% Niveau)
f) pröp./10.po.	13	10	23	0,4044788	-	kein Unterschied zwischen den Mittelwerten der beiden Kollektive. Am 10.Tag po. verhalten sich die LFMK% wie pröp. operativ.

LFMK% Berechnung mit einfaktorieller Varianzanalyse

2.2. Vergleich unter den Gruppen an den einzelnen Tagen

2.2.1. Ohne und mit oraler Antikoagulantientherapie po.

Tag	AK+ n1	AKØ n2	n	Varianzverhältnis	Signifikanz	Bedeutung
-----	-----------	-----------	---	-------------------	-------------	-----------

präoperativ	25	8	33	2,7817719	p = 0,15	Auf dem 5%Niveau sind die Mittelwerte der LFMK% in beiden Gruppen nicht unterschiedlich. Tendenz zum LFMK% Unterschied zwischen beiden Gruppen präoperativ (AK+ > AKØ).
-------------	----	---	----	-----------	----------	--

OP-Tag	20	7	27	0,4765815	Ø	Die Mittelwerte der LFMK% in beiden Gruppen sind am OP-Tag nicht voneinander verschieden.
--------	----	---	----	-----------	---	---

2.Tag po.	26	9	35	0,7970785	Ø	Die Mittelwerte der LFMK% in beiden Gruppen sind am 2. Tag po. nicht voneinander verschieden.
-----------	----	---	----	-----------	---	---

4.Tag po.	23	9	32	2,4898717	p = 0,15	Auf dem 5%Niveau sind die Mittelwerte der LFMK% in beiden Gruppen nicht unterschiedlich. Tendenz zum LFMK% Unterschied zwischen beiden Gruppen am 4.Tag po. (AK+ > AKØ).
-----------	----	---	----	-----------	----------	---

6.Tag po.	23	9	32	0,2556298	Ø	Die Mittelwerte der LFMK% in beiden Gruppen sind am 6. Tag po. nicht voneinander verschieden.
-----------	----	---	----	-----------	---	---

8.Tag po.	22	9	31	0,6631625	Ø	Die Mittelwerte der LFMK% in beiden Gruppen sind am 8.Tag po. nicht voneinander verschieden.
-----------	----	---	----	-----------	---	--

2.2.2. Patientinnen jünger und älter als 46 Jahre mit Antikoagulantientherapie po.

Tag	n1	n2	n	Varianzverhältnis	Signifikanz	Bedeutung
präoperativ	13	12	25	2,706055	0,15 = p	auf dem 5%Niveau kein Unterschied der Mittelwerte der LFMK® der beiden Altersgruppen. Tendenz zum Unterschied präoperativ (p=0,15) höhere Werte bei 46 Jahre
Op-Tag	9	11	20	0,4866207	Ø	die Mittelwerte der LFMK® sind bei beiden Gruppen am Op-Tag gleich.
2.Tag po.	13	13	26	0,069041077	Ø	die Mittelwerte der LFMK® sind bei beiden Gruppen am 2. Tag po. gleich.
4.Tag po.	12	12	24	1,5500359	Ø	die Mittelwerte der LFMK® sind bei beiden Gruppen am 4. Tag po. gleich.
6.Tag po.	10	13	23	0,562678	Ø	die Mittelwerte der LFMK® sind bei beiden Gruppen am 6. Tag po. gleich.
8.Tag po.	10	12	22	1,4013535	Ø	die Mittelwerte der LFMK® sind bei beiden Gruppen am 8. Tag po. gleich.
10.Tag po.	10	9	19	0,2698157	Ø	die Mittelwerte der LFMK® sind bei beiden Gruppen am 10. Tag po. gleich

Bei den Altersgruppen besteht kein Unterschied im Verhalten der LFMK® an den einzelnen Tagen.

2.2.3. Patientinnen mit vaginaler und abdominaler Hysterektomie

Tag	abd. vag.		n	Varianzverhältnis	Signifikanz	Bedeutung
	n1	n2				
präoperativ	9	8	17	2,2772006	$\emptyset$	die Mittelwerte der LFMKs sind bei beiden Gruppen präoperativ gleich.
OP-Tag	6	8	14	3,4691193	$p = 0,1$	die Mittelwerte der LFMKs sind auf dem 5% Niveau nicht unterschiedlich; auf dem 10% Niveau Unterschiede zwischen beiden Gruppen am OP-Tag (vaginal? abdominal?)
2.Tag po.	9	9	18	0,1533034	$\emptyset$	die Mittelwerte der LFMKs sind bei beiden Gruppen am 2. Tag po. gleich.
4.Tag po.	9	7	16	0,2751582	$\emptyset$	die Mittelwerte der LFMKs sind bei beiden Gruppen am 4. Tag po. gleich.
6.Tag po.	8	8	16	0,7341465	$\emptyset$	die Mittelwerte der LFMKs sind bei beiden Gruppen am 6. Tag po. gleich.
8.Tag po.	8	8	16	0,060544958	$\emptyset$	die Mittelwerte der LFMKs sind bei beiden Gruppen am 8. Tag po. gleich.
10.Tag po.	6	9	15	1,7624193	$\emptyset$	die Mittelwerte der LFMKs sind bei beiden Gruppen am 10. Tag po. gleich.

Bei der Unterteilung in zwei Gruppen je nach OP-Art sind an allen Tagen die LFMKs Werte in den beiden Gruppen gleich. Am OP-Tag besteht eine Tendenz zu unterschiedlichen Werten ($p = 0,1$).

3. Fibrinogenberechnung mit einfaktorieller Varianzanalyse

3.1. Vergleich innerhalb der verschiedenen Gruppen

Prüf. OP 2po 4po 6po 8po 10po Varianz- Signifikanz-
n1 n2 n3 n4 n5 n6 n7 Σ n Verhältnis niveau

Bedeutung

Kollektiv

3.1.1. 9 7 9 9 9 9 - 52 15,042681 p = 0,001

die Mittelwerte der Fibrinogenkonzentrationen unterscheiden sich an allen einzelnen Tagen
Gruppe ohne orale Antikoagulantientherapie

3.1.2. 24 20 25 25 24 22 19 159 33,22817 p = 0,001

die Mittelwerte der Fibrinogenkonzentrationen unterscheiden sich an allen einzelnen Tagen
Gruppe mit oraler Antikoagulantientherapie vom 3. Tag po. an

3.1.3. 11 11 13 13 12 12 9 81 21,229544 p = 0,001

die Mittelwerte der Fibrinogenkonzentrationen unterscheiden sich an allen einzelnen Tagen
Gruppe mit oraler Antikoagulantienther.v.3.Tag po. an, jünger als 46J.

3.1.4. 13 9 13 12 11 10 10 78 17,260581 p = 0,001

die Mittelwerte der Fibrinogenkonzentrationen unterscheiden sich an allen einzelnen Tagen
Gruppe mit oraler Antikoagulantienther.v.3.Tag po. an, älter als 46J.

3.1.5. 8 8 9 8 8 8 9 58 12,519561 p = 0,001

die Mittelwerte der Fibrinogenkonzentrationen unterscheiden sich an allen einzelnen Tagen
Gruppe mit oraler Antikoagulantienther.v.3.Tag po.a.vaginale Hysterektomie

3.1.6. 9 6 9 9 8 8 6 55 15,350599 p = 0,001

die Mittelwerte der Fibrinogenkonzentrationen unterscheiden sich an allen einzelnen Tagen
Gruppe mit oraler Antikoagulantienther.v.3.Tag po.a.abdominale Hysterektomie

Innerhalb aller beobachteten Gruppen unterscheidet sich die Fibrinogenkonzentration von einem Tag zum anderen deutlich.

3.2. Vergleich unter den Gruppen an den einzelnen Tagen

3.2.1. Ohne orale Antikoagulantien po. und mit oralen Antikoagulantien.

Tag	AK+ n1	AKØ n2	$\frac{n_1}{n_2}$	Varianzverhältnis	Signifikanz	Bedeutung
präoperativ	24	9	33	0,331	p = 0,25Ø	die Mittelwerte der beiden Kollektive unterscheiden sich nicht.
OP-Tag	20	7	27	2,227	p = 0,25+	die Mittelwerte der beiden Kollektive unterscheiden sich am OP-Tag nicht.
2.Tag po.	25	9	34	0,8955241	p = 0,25Ø	die Mittelwerte der beiden Kollektive unterscheiden sich am 2. Tag po. nicht.
4.Tag po..	25	9	34	0,7690653	p = 0,25Ø	die Mittelwerte der beiden Kollektive unterscheiden sich am 4. Tag po. nicht.
6.Tag po..	24	9	33	1,0381098	p = 0,25Ø	die Mittelwerte der beiden Kollektive unterscheiden sich nicht am 6. Tag po.
8.Tag po.	22	9	31	0,1917703	p = 0,25Ø	die Mittelwerte der beiden Kollektive unterscheiden sich nicht am 8. Tag po.

Bei dem Vergleich zwischen den beiden Gruppen ohne und mit oraler Antikoagulantientherapie po. ergibt sich an den einzelnen beobachteten Tagen kein Unterschied.

3.2.2. Patientinnen jünger als 46 Jahre und älter als 46 Jahre bei den mit oralen Antikoagulantien
therapierten Probandinnen

Tag	>46 Jahre n1	<46 Jahre n2	Varianz- verhältnis	Signifikanz p = 0,25	Bedeutung
präoperativ	13	11	24	0,7137999	Ø die Mittelwerte der Fibrinogenkonzentrationen sind präoperativ in beiden Gruppen gleich.
OP-Tag	9	11	20	0,6979625	Ø die Mittelwerte der Fibrinogenkonzentrationen sind am OP-Tag bei beiden Gruppen gleich.
2.Tag po.	13	13	26	0,015047975	Ø die Mittelwerte der Fibrinogenkonzentrationen sind am 2. Tag po. in beiden Gruppen gleich.
4.Tag po.	12	13	25	0,605852	Ø die Mittelwerte der Fibrinogenkonzentrationen sind am 4. Tag po. in beiden Gruppen gleich.
6.Tag po.	11	12	23	0,6976557	Ø die Mittelwerte der Fibrinogenkonzentrationen sind am 6. Tag po. in beiden Gruppen gleich.
8.Tag po.	10	12	22	0,054845482	Ø die Mittelwerte der Fibrinogenkonzentrationen sind am 8. Tag po. in beiden Gruppen gleich.
10.Tag po.	10	9	19	0,1359026	Ø die Mittelwerte der Fibrinogenkonzentrationen sind am 10. Tag po. in beiden Gruppen gleich.

3.2.3. Patientinnen mit vaginalen und abdominalen Hysterektomie bei Antikoagulantientherapie po.

Tag	abdominal/vaginal n1 n2 n			Varianz- verhältnis	Signifikanz	Bedeutung
präoperativ	9	8	17	0,2839279	p = 0,250	die Mittelwerte der Fibrinogenkonzentrationen in beiden Gruppen sind einander gleich.
OP-Tag	6	8	14	0,091150778	p = 0,250	die Mittelwerte der Fibrinogenkonzentrationen in beiden Gruppen sind einander gleich.
2.Tag po.	9	9	18	0,5666976	p = 0,250	die Mittelwerte der Fibrinogenkonzentrationen in beiden Gruppen sind einander gleich.
4.Tag po.	9	8	17	6,7014698	p = 0,05	die Mittelwerte der Fibrinogenkonzentrationen in beiden Gruppen unterscheiden sich deutlich am 4.Tag po. (abdominal > vaginal)
6.Tag po.	8	8	16	4,33580434	p = 0,05 Fkrit=4,6	die Mittelwerte der Fibrinogenkonzentrationen unterscheiden sich nach dem international akzeptierten 5% Niveau nicht, Tendenz zum Unterschied (abdominal > vaginal)
8.Tag po.	8	8	16	3,53363	p = 0,050 p = 0,1 Signifikanz	die Mittelwerte der Fibrinogenkonzentrationen unterscheiden sich nach dem international akzeptierten 5% Niveau nicht zwischen beiden Gruppen; Tendenz zum Unterschied (abdominal > vaginal)
10.Tag po.	6	9	15	0,1922753	p = 0,250	die Mittelwerte der Fibrinogenkonzentrationen in beiden Gruppen sind einander gleich.

an den Tagen präop. bis 2. Tag po. sind die Fibrinogenkonzentrationen bei der abdominalen und vaginalen Hysterektomie gleich. Am 4. Tag po. abdominal > vaginal, diese Tendenz wird bis zum 8.Tag po. einschl. beibehalten; am 10. Tag po. abdominal = vaginal

4. LFMK mg% Berechnung mit einfaktorieller Varianzanalyse

4.1. Vergleich innerhalb der verschiedenen Gruppen

	prüfp. n1	OP n2	2po n3	4po n4	6po n5	8po n6	10po n7	Varianz- verhältnis	Signifikanz	Bedeutung	Kollektiv
4.1.1.	8	7	9	9	9	9	51	5,4298499	p = 0,001	Die Mittelwerte der LFMKmg% unterscheiden sich eindeutig an den einzelnen Tagen auf dem 0,1% Niveau	Gruppe ohne o-rale Antikoa-gulantienthera-pie po.
4.1.2.	24	20	26	24	24	22	19	159 12,855836	p = 0,001	die Mittelwerte der LFMKmg% unterscheiden sich eindeutig an den einzelnen Tagen auf dem 0,1% Niveau	Gruppe mit o-ralen Antikoa-gulantien post-operativ
4.1.3.	11	11	13	12	13	12	9	81 8,3961114	p = 0,001	die Mittelwerte der LFMKmg% unterscheiden sich eindeutig an den einzelnen Tagen auf dem 0,1% Niveau	Gruppe mit o-ralen Antikoa-gulantien po., 59. als 46 J.
4.1.4.	13	9	13	12	11	10	10	78 6,7511117	p = 0,001	die Mittelwerte der LFMKmg% unterscheiden sich eindeutig an den einzelnen Tagen auf dem 0,1% Niveau	Gruppe mit o-ralen Antikoa-gulantien po., älter als 46 J.
4.1.5.	8	8	9	8	8	8	9	58 5,5636968	p = 0,001	die Mittelwerte der LFMKmg% unterscheiden sich eindeutig an den einzelnen Tagen auf dem 0,1% Niveau	Gruppe mit o-ralen Antikoa-gulantien po., vaginale Hysterektomie
4.1.6.	9	6	9	9	8	8	6	55 7,3973702	p = 0,001	die Mittelwerte der LFMKmg% unterscheiden sich eindeutig an den einzelnen Tagen auf dem 0,1% Niveau	Gruppe mit o-ralen Antikoa-gulantien po., abdominale Hysterektomie

4.2. Vergleich unter den Gruppen an den einzelnen Tagen
4.2.1. Patientinnen mit und ohne orales Antikoagulantium

Tag	AK+ AKØ			Varianzverhältnis	Signifikanz	Bedeutung
	n1	n2	n			
präoperativ	24	8	32	0,6117506	p = 0,25 Ø	die Mittelwerte der LFMKmg% unterscheiden sich bei beiden Gruppen präoperativ nicht voneinander
OP-Tag	20	7	27	0,3065515	p = 0,25 Ø	die Mittelwerte der LFMKmg% unterscheiden sich bei beiden Gruppen am OP-Tag nicht voneinander
2.Tag po.	26	9	35	0,7819711	p = 0,25 Ø	die Mittelwerte der LFMKmg% unterscheiden sich bei beiden Gruppen am 2. Tag po. nicht voneinander
4.Tag po.	24	9	33	1,8556414	p = 0,25 Ø	die Mittelwerte der LFMKmg% unterscheiden sich bei beiden Gruppen am 4. Tag po. nicht voneinander
6.Tag po.	24	9	33	0,4543711	p = 0,25 Ø	die Mittelwerte der LFMKmg% unterscheiden sich bei beiden Gruppen am 6. Tag po. nicht voneinander
8.Tag po.	22	9	31	2,3516747	p = 0,1	nach dem 5% Niveau sind die Mittelwerte der LFMKmg% untereinander in beiden Gruppen gleich. Tendenz zum Unterschied am 8.Tag po. (p=0,1) Erhöhung der LFMKmg% bei den Patienten ohne AK..

4.2.2. Patientinnen mit oraler Antikoagulantientherapie po., jünger und älter als 46 Jahre

Tag	n1	n2	n	Varianzverhältnis	Signifikanz	Bedeutung
präoperativ	13	11	24	1,6406806	p = 0,25 Ø	die Mittelwerte der LFMKmg% sind in beiden Gruppen präoperativ nicht unterschiedlich
Op-Tag	9	11	20	0,2224701	p = 0,25 Ø	die Mittelwerte der LFMKmg% sind in beiden Gruppen am Op-Tag nicht unterschiedlich
2.Tag po.	13	13	26	0,096659224	p = 0,25 Ø	die Mittelwerte der LFMKmg% sind in beiden Gruppen am 2. Tag po. nicht unterschiedlich
4.Tag po.	12	12	24	0,1742586	p = 0,25 Ø	die Mittelwerte der LFMKmg% sind in beiden Gruppen am 4. Tag po. nicht unterschiedlich
6.Tag po.	11	13	24	2,6591954	p = 0,15	die Mittelwerte unterschieden sich nicht auf dem 5% Niveau; Tendenz zu unterschiedlichen Werten (p=0,15), 746J. höhere Werte
8.Tag po.	10	12	22	1,1870566	p = 0,25 Ø	die Mittelwerte der LFMKmg% sind in beiden Gruppen am 8. Tag po. nicht unterschiedlich
10.Tag po.	10	9	19	0,0038557016	p = 0,25 Ø	die Mittelwerte der LFMKmg% sind in beiden Gruppen am 10. Tag po. nicht unterschiedlich

An allen Tagen ergeben sich für beide Altersgruppen gleiche LFMKmg%-Werte.

4.2.3. Patientinnen mit oraler Antikoagulantientherapie po., vaginale und abdominale Hysterektomie

Tag	abd. vag.			n	Varianzverhältnis	Signifikanz	Bedeutung
	n1	n2	Σ				
präoperativ	9	8	17		0,7741507	p = 0,25 $\emptyset$	die Mittelwerte der LFMKmg% unterscheiden sich in beiden Gruppen präoperativ nicht voneinander
OP-Tag	6	8	14		4,1513565	p = 0,1	nach dem 5% Niveau unterscheiden sich die Mittelwerte der LFMKmg% in beiden Gruppen nicht voneinander; zwischen dem 5 u.10% Niveau besteht ein signifikanter Unterschied: Tendenz zu erhöhten LFMKmg%-Werten bei vaginaler Hysterektomie am OP-Tag
2.Tag po.	9	9	18		0,1309791	p = 0,25 $\emptyset$	die Mittelwerte der LFMKmg% unterscheiden sich in beiden Gruppen am 2.Tag po. nicht voneinander
4.Tag po.	9	8	17		0,1288837	p = 0,25 $\emptyset$	die Mittelwerte der LFMKmg% unterscheiden sich in beiden Gruppen am 4.Tag po. nicht voneinander
6.Tag po.	8	8	16		3,8915705	p = 0,1	die Mittelw. d.LFMKmg% sind nach dem 5% Niv. in beiden Gruppen nicht voneinander verschieden.Zwischen d.5 u.10%Niv. besteht ein signifikanter Unterschied:Tendenz zu erhöhten LFMK%Werten b.abd.Hysterekt.a.6.Tag po.
8.Tag po.	8	8	16		1,3363013	p = 0,25 $\emptyset$	die Mittelw. d. LFMKmg% sind in beiden Gruppen am 8.T.po. nicht unterschiedlich
10.Tag po.	6	9	15		1,5640391	p = 0,25 $\emptyset$	die Mittelw. d. LFMKmg% unterscheiden sich in beiden Gruppen am 10.T.po.nicht voneinander

An den meisten Tagen in beiden Gruppen gleiche Werte, am OP-Tag Tendenz zu erhöhtem LFMKmg% bei vaginaler Hysterektomie, am 6. po. bei abdominaler Hysterektomie.

5. Thrombozytenberechnung mit einfaktorieller Varianzanalyse

5.1. Vergleich innerhalb der verschiedenen Gruppen

präop. OP 2po 4po 6po 8po 10po											Varianz-	Signifikanz	Bedeutung	kollektiv	
n1	n2	n3	n4	n5	n6	n7	n Verhältnis								
5.1.1.	9	7	9	9	9	9	52 2,7147245				p = 0,05	die Mittelwerte d. Thrombozyten zeigen an den einzelnen Tagen deutliche Unterschiede	Gruppe ohne orale Antikoagulationstherapie po.		
5.1.2.	23	20	25	25	23	20	18	154	2,8194898	p = 0,05				die Mittelw. d. Thrombozyten zeigen an den einzelnen Tagen deutliche Unterschiede	Gruppe mit oraler Antikoagulationstherapie po.
5.1.3.	12	11	12	13	13	10	8	75	2,0576624	p = 0,05 Ø				die Mittelw. d. Thrombozyten in d. Gruppe gehören z. gleichen Grundgesamtheit; Unterschiede = Streuwerte	Gruppe mit oraler Antikoagulationstherapie po. Pat. jg. als 46 Jahre
5.1.4.	11	9	13	12	10	10	10	75	1,3582159	p = 0,05 Ø				die Mittelw. d. Thrombozyten in d. Gruppe gehören z. gleichen Grundgesamtheit; Unterschiede = Streuwerte	Gruppe mit oraler Antikoagulationstherapie po. Pat. älter als 46 J.
5.1.5.	8	8	9	8	8	6	9	56	1,2779181	p = 0,05 Ø				die Mittelw. d. Thrombozyten in d. Gruppe gehören z. gleichen Grundgesamtheit; Unterschiede = Streuwerte	Gruppe mit oraler Antikoagulationstherapie po., Pat. mit vaginaler Hysterektomie.
5.1.6.	8	6	8	9	8	8	6	53	4,4341563	p = 0,01				die Mittelwerte d. Thrombozyten an den einzelnen Tagen zeigen deutliche Unterschiede.	Gruppe mit oraler Antikoagulationstherapie po., Patientinnen mit abdominaler Hysterektomie

5.2. Vergleiche unter den Gruppen an den einzelnen Tagen
 5.2.1. Patientinnen mit und ohne orales Antikoagulantium

Tag	AK+ AKØ				Varianzverhältnis	Signifikanz	Bedeutung
	n1	n2	Z	n			
Präoperativ	23	9	32		4,6354925	p = 0,05	die Mittelwerte der Thrombozyten sind in den beiden Gruppen deutlich unterschiedlich; die Gruppe ohne orale Antikoagulantientherapie zeigt höhere Werte.
OP-Tag	20	7	27		0,065560424	p = 0,25 Ø	die Mittelwerte der Thrombozyten beider Gruppen am OP-Tag gehören zur gleichen Grundgesamtheit. Unterschiede = Streuwerte
2. Tag po.	25	9	34		1,9115833	p = 0,15	
4. Tag po.	25	9	34		2,6107437	p = 0,15	die Mittelwerte der Thrombozyten unterscheiden sich nicht auf dem 5% Niveau. Tendenz zu Unterschieden auf dem 15% Niveau.
6. Tag po.	23	9	32		3,2197678	p = 0,15	
8. Tag po.	20	9	29		2,3408402	p = 0,15	

5.2.2. Patientinnen mit oraler Antikoagulantientherapie vom 3. Tag po an jünger und älter als 46 Jahre

Tag	46J. < 46J. n1 n2 z n				Varianz- verhältnis	Signifikanz	Bedeutung
präoperativ	11	12	23		4,146163	p = 0,1	Nach dem internat. anerkannten 5% Niveau kein Unterschied zwischen d. Mittelw. der beiden Kollektive; Tendenz z. Unterschied (höhere Thrombozytenwerte bei den jüngeren Patientinnen)
Op-Tag	9	11	20		2,101211	p = 0,05 Ø	Auf dem 5% Niveau kein signifikanter Unterschied, aber Tendenz zu unterschiedlichen Werten (p=0,15) höhere Thrombozytenwerte b. jüngeren Patientinnen
2.Tag po.	13	12	25		1,3725705	p = 0,25 Ø	Die Mittelwerte d. Thrombozyten sind in beiden Gruppen a.2.Tag po. gleich. Sie gehören zur gleichen Grundgesamtheit.
4.Tag po.	12	13	25		3,9609797	p = 0,1	Nach dem internat. anerkannten 5% Niveau gehören die Mittelwerte d. Thrombozyten in beiden Gruppen zur gleichen Grundgesamtheit; b. Betrachtung d. 10% Niveaus: höhere Werte bei den Pat. jg. als 46 Jahre.
6.Tag po.	10	13	23		10,95801	p = 0,01	die Mittelwerte d. Thrombozyten der beiden Gruppen unterscheiden sich sehr deutlich voneinander; die Patientinnen jünger als 46 Jahre zeigen höhere Thrombozytenzahlen.
8.Tag po.	10	10	20		3,0749134	p = 0,1	die Mittelwerte d. Thrombozyten sind nach dem 5% Niveau in beiden Gruppen gleich; b. Betrachtung d. 10% Niveaus: Tendenz z. Unterschied zu höheren Werten bei Patientinnen jünger als 46 Jahre.
10.Tag po.	10	8	18		3,1970938	p = 0,1	die Mittelwerte d. Thrombozyten der beiden Gruppen gehören nach dem 5% Niveau zur gleichen Grundgesamtheit, sind als gleich zu bewerten; bei Betrachtung des 10% Niveaus: Tendenz zum Unterschied zu höheren Werten bei Patientinnen jünger als 46 Jahren

5.2.3. Patientinnen mit oraler Antikoagulantientherapie vom 3. Tag po an mit vaginaler und abdominaler Hysterektomie

Tag	abd. vag. n1	varianz- n2	Varianz- verhältnis	Signifikanz	Bedeutung
präoperativ	8	8	16	0,5628863	p = 0,25 Ø die Mittelwerte der Thrombozyten der beiden Gruppen gehören zur gleichen Grundgesamtheit, sind also als Streuwerte zu betrachten.
Op-Tag	6	8	14	0,2839854	p = 0,25 Ø die Mittelwerte der Thrombozyten der beiden Gruppen gehören zur gleichen Grundgesamtheit, sind also als Streuwerte zu betrachten.
2.Tag po.	8	9	17	0,4661717	p = 0,25 Ø die Mittelwerte der Thrombozyten der beiden Gruppen gehören zur gleichen Grundgesamtheit, sind also als Streuwerte zu betrachten.
4.Tag po.	9	8	17	2,2169514	p = 0,15 die Mittelwerte der Thrombozyten der beiden Gruppen gehören zur gleichen Grundgesamtheit, sind also als Streuwerte zu betrachten. Tendenz zu unterschiedl. Werten auf 15% Niveau (abdominale Hysterektomie).
6.Tag po.	8	8	16	0,8677288	p = 0,25 Ø die Mittelwerte der Thrombozyten der beiden Gruppen gehören zur gleichen Grundgesamtheit, sind also als Streuwerte zu betrachten.
8.Tag po.	8	6	14	2,4513082	p = 0,25 Ø die Mittelwerte der Thrombozyten der beiden Gruppen gehören zur gleichen Grundgesamtheit, sind also als Streuwerte zu betrachten.
10.Tag po	6	9	15	0,0061288305	p = 0,25 Ø die Mittelwerte der Thrombozyten der beiden Gruppen gehören zur gleichen Grundgesamtheit, sind also als Streuwerte zu betrachten.

5.3. Vergleich der Thrombozyten/ μ l-Mittelwerte an den einzelnen Tagen mit dem präoperativen Wert
 5.3.1. Patientinnen mit oraler Antikoagulantientherapie postoperativ, jünger als 46 Jahre

Vergleich	Präop- n1 n2		Varianz- verhältnis	Signifikanz 0,1 0,25	Bedeutung
a) präop./Op	12	11 23	0,8337957	- -	die Mittelwerte der Thrombozyten an beiden Tagen gehören zur gleichen Grundgesamtheit u.sind Streuwerte.
b) präop./2.po. 12	12	24	0,7024692	- -	die Mittelw. der Thrombozyten an beiden Tagen gehören zur gleichen Grundgesamtheit u.sind Streuwerte.
c) präop./4.po. 12	13	25	0,079586957	- -	die Mittelw. der Thrombozyten an beiden Tagen gehören zur gleichen Grundgesamtheit u.sind Streuwerte.
d) präop./6.po. 12	13	25	0,1838098	- -	die Mittelw. der Thrombozyten an beiden Tagen gehören zur gleichen Grundgesamtheit u.sind Streuwerte.
e) präop./8.po. 12	10	22	2,1665399	- +	die Mittelw. der Thrombozyten an beiden Tagen gehören zur gleichen Grundgesamtheit u.sind Streuwerte.
f) präop./10.po. 12	8	20	3,0963682	+ -	nach dem 5% Niveau gehören die Mittelwerte der Thrombozyten zur gleichen Grundgesamtheit und sind als Streuwerte aufzufassen. Bei Betrachtung des 10% Niveaus: Tendenz zu einem Anstieg der Thrombozyten gegenüber dem präoperativen Wert.

Ein Anstieg der Thrombozyten findet nicht statt; alle Werte an den einzelnen Tagen gehören zur gleichen Grundgesamtheit und stellen Streuwerte dar. Bei Betrachtung des 10% Niveaus besteht eine Tendenz zu angestiegenen Werten am 10. Tag po. gegenüber den präop. Ausgangswerten.

5.3.2. Patientinnen mit oraler Antikoagulantientherapie postoperativ, älter als 46 Jahre

Vergleich	präop.		Varianz- verhältnis		Signifikanz		Bedeutung
	n1	n2	n		0,05	0,1	
a) präop./OP	11	9	20	0,7717278	-	-	-
die Mittelwerte der Thrombozyten an beiden Tagen gehören zur gleichen Grundgesamtheit, sind Streu- werte.							
b) präop./2.po. 11	13	24	0,01873721	-	-	-	-
Die Mittelwerte der Thrombozyten an beiden Tagen gehören zur gleichen Grundgesamtheit, sind Streu- werte.							
c) präop./4.po. 11	12	23	0,062238869	-	-	-	-
Die Mittelwerte der Thrombozyten an beiden Tagen gehören zur gleichen Grundgesamtheit, sind Streu- werte.							
d) präop./6.po. 11	10	21	0,3041493	-	-	-	-
Die Mittelwerte der Thrombozyten an beiden Tagen gehören zur gleichen Grundgesamtheit, sind Streu- werte. Ø Signifikanz auf dem 5% Niveau; auf dem 10% Niveau Signifikanz.							
e) präop./8.po. 11	10	21	2,7521514	-	+	-	-
Die Mittelwerte der Thrombozyten an beiden Tagen gehören zur gleichen Grundgesamtheit, sind Streu- werte. Ø Signifikanz auf dem 5% Niveau; auf dem 10% Niveau Signifikanz.							
f) präop./10.po. 11	10	21	3,183791	-	+	-	-
nach dem 5% Niveau gehören die Mittelwerte der Thrombozyten zur gleichen Grundgesamtheit und sind als Streuwerte zu beurteilen. Bei Betrachtung des 10% Niveaus: Anstieg der Werte gegenüber dem präop Ausgangswert.							

Ein Anstieg der Thrombozyten findet nach dem 5% Niveau nicht statt; alle Werte an den einzelnen Tagen gehören zur gleichen Grundgesamtheit und sind Streuwerte. Bei Betrachtung des 10% Niveaus besteht eine Tendenz zu angestiegenen Werten am 10.Tag po. gegenüber den präop. Ausgangswerten.

5.3.3. Patientinnen mit oraler Antikoagulantientherapie postoperativ, vaginale Hysterektomie

Vergleich	präop.		n	n	Varianz- verhältnis	Signifikanz 0,05 0,1 0,25	Bedeutung
	n1	n2					
a) präop./OP	8	8	16	0,018495722	-	-	-
b) präop./2. po.	8	9	17	0,0027887774	-	-	-
c) präop./4. po.	8	8	16	0,0067059913	-	-	-
d) präop./6. po.	8	8	16	0,3643695	-	-	-
e) präop./8. po.	8	6	14	1,1765927	-	-	-
f) präop./10. po.	8	9	17	2,9421343	-	+	-
						p=0,15	

nach den 5% Niveau gehören die Thrombozytenwerte an beiden Tagen zur gleichen Grundgesamtheit und bedeuten Streuwerte. Bei Betrachtung eines höheren Niveaus (p=0,15) Neigung zur Erhöhung der Thrombozyten am 10. Tag po.

Ein Anstieg der Thrombozyten findet nicht statt; alle Werte an den einzelnen Tagen gehören zur gleichen Grundgesamtheit und sind Streuwerte. Bei Betrachtung eines höheren Signifikanzniveaus besteht eine Tendenz zu angestiegenen Thrombozytenzahlen am 10.Tag po. gegenüber den präop. Ausgangswerten.

6. Nachweis der Normalverteilung

6.1. Fibrinogen (mg%)

$n = 211$ Einzelquadratsummen: 1.084.768,3 $\Sigma p = 13$
Freiheitsgrad der Restquadratsummen: $n-p = 198$
Varianz (S^2) der Restvariablen: 5.478,6277
Standardabweichung der Restvariablen: 74,017753
maximaler Betrag $|T(x)$ -relative kumulative Häufigkeit $| =$
0,06349102

Grenzbestimmung des 1% Niveaus 0,1122138 $(\frac{1,63}{\sqrt{211}})$

Grenzbestimmung des 5% Niveaus 0,093626261 $(\frac{1,36}{\sqrt{211}})$

Da der maximale Betrag 0,06329102 innerhalb der Überschreitungsgrenzen für das 1% bzw. 5% Niveau bleibt, liegt für die Fibrinogenwerte (mg%) aller Einzelstichproben eine Normalverteilung vor.

6.2. LFMK%

$n = 209$ Einzelquadratsummen: 146,46278 $\Sigma p = 13$
Freiheitsgrad der Restquadratsumme: $n-p = 196$
Varianz (S^2) der Restvariablen: 0,747259
Standardabweichung der Restvariablen: 0,8644414
maximaler Betrag $|T(x)$ -relat. kumulative Häufigkeit $| =$
0,0605502

Grenzbestimmung des 1% Niveaus: 0,1127494 $(\frac{1,63}{\sqrt{196}})$

Grenzbestimmung des 5% Niveaus: 0,094073169 $(\frac{1,36}{\sqrt{196}})$

Da der maximale Betrag 0,0605502 innerhalb der Überschreitungsgrenzen für das 1% bzw. 5% Niveau bleibt, liegt für die LFMK%-Werte aller Einzelstichproben eine Normalverteilung vor.

6.3. LFMKmg%

Da die LFMKmg% aus dem Produkt LFMK% x Fibrinogen resultieren, sich also auf zwei normalverteilte statistische Größen aufbauen, müssen die LFMKmg% ebenfalls normalverteilt sein.

6.4. Thrombozytenzahl

$n = 206$ Σ Einzelquadratsummen: $51,41523 \times 10^{10}$ $\Sigma p = 13$

Freiheitsgrad der Restquadratsumme: $n - p = 193$

Varianz (S^2) der Restvariablen: $51.613,966$

maximaler Betrag $|\Phi(x)|$ -relat. kumulative Häufigkeit $| = 0,06704926$

Grenzen des 1% Niveaus: $0,1135674 \left(\sqrt{\frac{1,63}{206}} \right)$

Grenzen des 5% Niveaus: $0,09475569 \left(\sqrt{\frac{1,36}{206}} \right)$

Da der maximale Betrag $0,06704926$ unter den Grenzen für das 1% bzw. 5% Niveau liegt, liegt für die Thrombozytenwerte aller Einzelstichproben eine Normalverteilung vor.

7. Kontingenzberechnung des Äthanoltestes

7.1. Fibrinogen - Äthanolrangfolge

Freiheitsgrad $\nu = 12$

$\chi^2 = 119,47342$

Bei einem χ^2 - Wert von $32,91$ für $p = 0,001$ und einem berechneten χ^2 - Wert von $119,47342$ liegt eine eindeutige Kontingenz vor; p ist in diesem Fall $< 10^{-12}$.

7 .2. LFMK% - Äthanolrangfolge

Freiheitsgrad $\nu = 12$

$$\chi^2 = 12,103425$$

Bei einem χ^2 - Wert von 15,23 für $p = 0,05$ und einem berechneten kleineren χ^2 - Wert von 12,103425 bleibt das Signifikanzniveau unter der 5% Vertrauensgrenze; $p \sim 0,5$.

Eine Kontingenz zwischen LFMK% und den Rängen des Äthanoltestes liegt nicht vor.

7 .3. LFMKmg% - Äthanolrangfolge

Freiheitsgrad $\nu = 15$

$$\chi^2 = 67,077338$$

Bei einem χ^2 - Wert von 37,7 für $p = 0,001$ liegt bei einem berechneten χ^2 - Wert von 67,077338 eine Kontingenz vor; p liegt bei $< 10^{-4}$.

7 .4. Fibrinogen-LFMK% - Äthanolrangfolge

Freiheitsgrad $\nu = 72$

$$\chi^2 = 157,27551$$

Bei einem χ^2 - Wert von 114,8 für $p = 0,001$ liegt bei einem berechneten χ^2 - Wert von 157,27551 eine Kontingenz vor; p liegt bei $< 10^{-3}$.

7 .5. Fibrinogen-LFMKmg% - Äthanolrangfolge

Freiheitsgrad $\nu = 72$

$$\chi^2 = 153,3438$$

Bei einem χ^2 - Wert von 114,8 für $p = 0,001$ liegt bei einem berechneten χ^2 - Wert von 153,3438 eine Kontingenz vor; p liegt bei $< 10^{-3}$.

IV. Diskussion

1. Allgemeine Veränderungen der Blutgerinnung durch eine Operation

Unter der Operation kommt es zum Einstrom von Gewebesaft ins Blut und damit zur Aktivierung der Thrombokinasen; infolge der Verteilung in der Blutbahn entsteht eine erhöhte Konzentration an aktivierten Gerinnungsfaktoren, zuletzt auch an Thrombin und Fibrinmonomeren. Die länger anhaltende horizontale Lage, zunächst bedingt durch die Narkoseeinleitung, die Operation mit Narkoseausleitung und später oft durch Schmerz und Kräfteschwund sowie der durch Volumenverlust aus blutenden Gewebebezirken und durch Verdampfung aus dem Operationsgebiet bedingte Verlust an intravasalem Volumen tragen ihrerseits zu einer Trägheit des Kreislaufs bei; oft kommen weitere cardiologische und gefäßbedingte Erkrankungen dazu, welche zum einen den Blutstrom verlangsamen und zweitens in dem Operationsgebiet fernliegenden Gefäßbezirken zu einer Steigerung der Blutgerinnung als Folge einer gestörten Gefäßwandauskleidung führen.

Gesteigerte Konzentrationen an Gerinnungssubstanzen und zugleich gestörte Kreislauffunktion führen leicht zu einer Kumulation an thromboseträchtigem Fibrinmonomer, welches ab einer gewissen Konzentration nicht mehr vom Fibrinogen durch Komplexbildung (LFMK) in Lösung gehalten werden kann und dann anfängt zu polymerisieren (13, 12, 108, 2, 101, 31, 124, 123, 128).

An anderer Stelle konnte gezeigt werden, daß nicht nur die lokale Operationswunde initial einen Anstieg der die

Gerinnung steigernden Substanz im Blutstrom bedingt, sondern die durch eine Operation ausgelöste Stresssituation ebenfalls zu einem Anstieg der die Gerinnung fördernden Stoffwechselprodukte führt: Seligsohn et al. (106) wiesen 1973 nach, daß bei männlichen Kaninchen eine einmalige höhere Gabe von ACTH zu einer Erhöhung der Fibrinogenkonzentration führte (bei verschiedener Dosierung lag p zwischen 0,01 und 0,05), wobei der Fibrinogenpeak etwa 28 Stunden nach der Applikation auftrat und darauf ein langsamer Abfall der Fibrinogenkonzentration zu noch leicht über den Ausgangswerten liegenden Konzentrationen am 7. Tag nach der Applikation eintrat.

Seligsohn et al. konnten keinen Zusammenhang zwischen Hormonen der Nebennierenrinde und dem Anstieg der Fibrinogenkonzentration nachweisen, sondern im Gegenteil eine Abhängigkeit der Fibrinogenkonzentration nur von ACTH durch Versuche mit adrenaletomierten Kaninchen mit zusätzlicher ACTH-Injektion nachweisen. W. Hartenbach (1956) (55) stellte bei drei Gruppen von Operierten - je nach Operationsschwere: kleiner, mittlerer, schwerer operativer Eingriffe - einen verschieden starken Anstieg der Corticoide fest, wobei eine direkte Proportionalität zur Schwere der Operation bestand. Das Maximum der Corticoidausscheidung lag bei 24 Stunden nach dem operativen Eingriff. Nur am Rande erwähnt Hartenbach neben dem Anstieg der Globuline den nach der Operation eintretenden steilen Anstieg der Fibrinogenkonzentration.

Wenn auch Hartenbach einen Zusammenhang des Fibrinogens weder mit Korticoid- noch mit ACTH-Spiegeln untersuchte, sondern mehr die Wirkung der Korticoide auf (Anstieg der Thrombozyten sofort po.) die Blutzellen, insbesondere die Thrombozyten, beobachtete, ist die Verbindung zwischen

diesen beiden Arbeiten doch nicht uninteressant; sie scheinen sich zu ergänzen.

So erwähnte auch de Takats (116), daß Cosgriff 1950 eine Hyperkoagulabilität nach ACTH und Kortisongabe beobachtete und Nelson 1957 eine Steigerung des ACTH-Spiegels nach Traumasetzung feststellte, worauf es zur Hyperkoagulabilität mit einem Anstieg der Thrombozyten und zur Verkürzung der Gerinnungszeit komme.

Die auffällige, von vielen Autoren beschriebene und durch eigene Untersuchungen statistisch mit einem Signifikanzniveau von $p = 0,001$ berechnete Steigerung der Fibrinogenkonzentration mit den Maxima zwischen dem 2. und 4. Tag po. könnte also durch zwei Ursachen bedingt sein: Zum einen eventuell durch den infolge der operativ und postoperativ bestehenden Streßsituation ausgelösten Hormonanstieg und zudem, was experimentell durch Tierversuche abgesichert ist, durch eine Hyperkoagulabilität, welche sich im Anschluß an eine Situation am Operationstag entwickelt, die sich am Rande einer Verbrauchskoagulopathie bewegt und zu einem massiven "Reboundeffekt" mit der Neubildung von Gerinnungssubstanzen führt (120,121).

2. Entwurf des Zustandes der Gerinnung an einzelnen Beobachtungstagen im postoperativen Verlauf anhand der Literatur

Deutsch (17) schrieb 1973, als Ausdruck der Änderung der Blutgerinnung während der Operation und am 1. Tag postoperativ komme es zum leichten Verbrauch an Gerinnungsfaktoren und zu einem Abfall der Thrombozyten, auch wenn der Operationsverlauf ganz komplikationslos sei; außer dem von vielen Autoren verantwortlich gemachten Einstrom von

Gewebesubstanz in die Blutbahn sei zu beachten, daß der Abfall der Gerinnungsfaktoren am 1. Tag postoperativ in nicht zu vernachlässigendem Maße durch toxische Einwirkung der Narkosemittel auf die Stoffwechseltätigkeit und Syntheseleistung der Leber bedingt sei. Im weiteren postoperativen Verlauf komme es dann zu einem Anstieg der Gerinnungsfaktoren; dabei sind am stärksten Fibrinogen und der Faktor VIII betroffen. Zugleich entstehe eine Steigerung der Thrombozytenzahl mit Erhöhung der Aggregabilität und Adhäsivität. Der Faktor XIII sei über längere Zeit auf etwa 70% des Ausgangswertes abgesunken. Eine Hyperkoagulabilität im Sinne einer Vermehrung von aktivierten Faktoren trete meistens zwischen dem dritten und achten Tag postoperativ auf, teilweise in abgeschwächter Form auch um den 15. Tag post operationem.

Am Operationstag ist von vielen Autoren der Gerinnungsstatus durch verschiedene Laborteste untersucht worden. Bei der Anwendung von Globaltesten wie Rekalzifizierungszeit, Heparintoleranztest und Thrombelastogramm fand Wille (126) bei 296 Patientinnen mit gynäkologischen Operationen (abdominale und vaginale Operationsmethoden) 1960 alle Zeichen einer gesteigerten Gerinnung während der Operation und bei deren Beendigung (Operationsdauer etwa ein bis zwei Stunden). Er fand bei allen drei Testen eine gleichwertige Aussage: Während die Rekalzifizierungszeit und der Heparintoleranztest gegenüber der Norm verkürzte Zeiten aufwiesen, zeigt das Thrombelastogramm eine signifikant starke Verkürzung der Zeit mit solchen Tiefstwerten, wie sie im weiteren postoperativen Verlauf nicht mehr gefunden wurden, auch die k-Zeiten waren verkürzt, zum Teil schon während der Narkose. Die maximale Elastizität des Thrombus zeigte gegen Ende der Operation maximale Werte. Schon 1942 (65) hatten von Kaulla und Vock von

einer Verkürzung der Gerinnungszeit am Operationstag und 1.postoperativen Tag berichtet, ebenso nochmals von Kaula 1946 (66).

Bei der Untersuchung der Gerinnungszeit nach FONIO fand M.Keller (68) 1954 an einem Krankengut aus gynäkologischen und puerperalen Fällen einen ersten steilen Abfall unter die Normwerte während der Narkose und einen weiteren starken Abfall unter der Operation. Ferner fiel der Prothrombingehalt am Operationstag während der Narkose deutlich ab und sank nochmals bei der Operation; diese Tendenz hielt bis zum 4. Tag postoperativ an, an welchem der Tiefstpunkt erreicht war. Die Messung der Thrombinzeit ergab nach H.C.Godal 1962 (36) eine Verkürzung gegenüber dem Normalwert vom Operationstag ab bis zum 5. Tag postoperativ. Dagegen konnten Gormsen und Haxholdt 1961 (40) bei 20 von insgesamt 29 Patienten der Thoraxchirurgie am Operationstag keine Veränderung des Heparintoleranztestes gegenüber präoperativen Werten feststellen, bei fünf Operierten war der Heparintoleranztest um mehr als 1,5 min. verkürzt, aber auch bei vier um etwa 2 Minuten verlängert. Bei den 47 übrigen chirurgischen Patienten war in 36 Fällen keine Änderung des Heparintoleranztestes festzustellen, neun Patienten zeigten eine Verkürzung um mehr als 1 1/2 Minuten und zwei eine Verlängerung um zwei Minuten. Bei derselben Studie, unter Ausschluß der thoraxchirurgischen Patienten, zeigten nur sechs Patienten eine Verkürzung der PTT (partiellen Thromboplastinzeit) um mehr als 10 Sekunden während der Operation, jedoch hatten viele Patienten einen nicht signifikanten geringen Abfall der PTT.

Die thromboplastische Aktivität bot bei 42 Patienten keine Veränderung und nur in fünf Fällen einen Anstieg bei gleich-

zeitig verkürzter Gerinnungszeit. Der Thromboplastin-generation-Test zeigte keine pathologische Änderung gegenüber präoperativen Werten. Es muß erwähnt werden, daß die meisten der Patienten präoperativ und postoperativ Bluttransfusionen erhalten hatten.

Nach H.C. Godal (36) zeigt der Heparintoleranztest am OP-Tag eine deutliche Zeitverkürzung gegenüber der Norm, das Maximum der Verkürzung sei am 2. postoperativen Tag und vom 4. Tag post operationem an gebe es eine Tendenz zur Normalisierung. Vinazzer beobachtete dagegen 1969 (121) am Ende der Operation eine signifikante Verkürzung der Gerinnungszeit ($p \leq 0,0001$) und schon gegen Ende des OP-Tages eine Normalisierung. P.Wille, der schon während der Operation und auch bei deren Beendigung eine Steigerung der Gerinnung durch Verkürzung von r- und k-Zeiten im TEG und Verkürzung der Heparintoleranzzeit herausgearbeitet hatte, stellte bei Operationsende auch eine deutliche Steigerung des Thromboplastingeneration-Testes fest (126. 1960). M.Keller (68) beobachtete, daß die Werte des Heparintoleranztestes schon während der Narkose auf Tiefstwerte fielen und während der Operation leicht anstiegen, jedoch immer noch unter der Norm lagen und gegen Ende des Operationstages eine Normalisierung auf präoperative Werte eintrat.

Eine Anzahl von Untersuchungen mit dem Thrombelastogramm wurde im Laufe der letzten annähernd 25 Jahre unternommen, um der Hyperkoagulabilität und damit der Thrombosegefahr auf die Spur zu kommen: 1959 entdeckte P. Wille (125) bei mit Vollblut von 156 Patientinnen ausgeführten TEG's, daß die r-Zeit schon bei der Narkose verkürzt und eine weitere Verkürzung am Ende der Operation vorhanden war.

Gleiches beschrieb er 1960 (126). Jahre vorher, 1953, hatten H. Runge und J. Hartert (100) unter Anwendung von Plasma beim TEG in einer Studie an 932 gynäkologisch-operativen Fällen (größere Operationen) schon bei der Narkose eine starke Verkürzung der r-Zeit gefunden, die im weiteren postoperativen Verlauf (bis zum 20. postoperativen Tag) nicht mehr erreicht werden sollte. Leider liegen keine genauen Meßwerte vom Ende der Operation vor; nach der Kurve (Abb. 1, S. 32) zu schließen, sind die Werte unter der Operation und gegen Ende des OP-Tages angestiegen, liegen aber immer noch gut unter den präoperativen Ausgangswerten. Auch K.H. Wulf (127) fand beim TEG am Ende der Operation einen signifikanten Abfall der r-Zeit sowie der (r + k) Zeiten ($p \leq 0,05$), der sich bis zum Wert eine Stunde nach OP-Ende noch verstärkte: ($p \leq 0,005$), Abb. 3, S. 11). Ebenso konnte H. Vinazzer (121) 1969 bei Beendigung der Operation eine signifikante Verkürzung der r- und k-Zeiten feststellen (r-Zeit: $\leq 0,0001$, k-Zeit: $p \leq 0,0001$). Beide Autoren hatten mit Plasma statt mit Vollblut gearbeitet.

Über das Verhalten von Fibrinogen am Tag der Operation besteht in der Literatur keine einheitliche Aussage; während Ygge (128) 1970 (Methode nach Morrison mit Modifizierung nach Blombäck) bei 24 chirurgischen Fällen am OP-Tag zumeist eine gering ansteigende und nur in je einem Fall eine gleichbleibende bzw. abfallende Fibrinogenkonzentration fand, konnte H.C. Godal (36) 1962 (Methode nach Jacobsen in Modifizierung nach Blombäck) in allen Fällen einen leichten Anstieg feststellen. P. Wille (126) (Bestimmung nach Claus) berichtete 1960 von einem starken Anstieg der Fibrinogenkonzentration schon bei Beendigung der Operation und einen erhöhten Spiegel während der gesamten postoperativen Phase. J. Pison et al. (Methode nach

Cullen und Van Slyke, modifiziert nach Quick) (98) schrieben von einem stark schwankenden Fibrinogenspiegel während der Operation mit teils erhöhten, teils erniedrigten Werten, der sich bei OP-Ende wieder normalisiert habe. O.Egeberg (Methode nach Jacobssen, modifiziert nach Blombäck) (22) gab 1962 an, die Konzentration des Fibrinogens habe bei fünf von insgesamt sieben beobachteten postoperativen Verläufen einen leichten Abfall am OP-Tag gezeigt, und L.Andersson et al. (Methode nach Jacobssen in eigener Änderung) (3) beschrieben 1962 (Tabelle I Seite 393) eine verminderte Fibrinogenkonzentration (Mittelwerte) während der Operation bei Prostataktomien, Cholezystektomien, Laparatomien, Thorakotomien und Kürettagen des Endometriums, lediglich bei Gastrektomien und Hernienoperationen fanden sie gegenüber den präoperativen Werten unveränderte Mittelwerte. Die Fibrinogenwerte zeigten einen durchschnittlichen Abfall um etwa 10% der Ausgangswerte. H.Vinazzer beobachtete bei Patienten im Alter von 20 bis 80 Jahren nach dem Ende der Operation eine Verminderung der Fibrinogenkonzentration (120), welche er durch statistische Berechnung mit einem Signifikanzniveau von $p = 0,01$ für das OP-Ende und $p = 0,03$ für den Wert zwei Stunden nach Beendigung der Operation nachwies (121). Bei eigenen Untersuchungen konnte ein bis zwei Stunden nach dem Ende der Operation ein Absinken der Fibrinogenkonzentration gegenüber dem präoperativen Wert ermittelt und statistisch mit einem Signifikanzniveau von $p = 0,001$ abgesichert werden (Tabelle 3.1.) Bei der Untersuchung des Prothrombinspiegels konnte O.Egeberg (22) zu keiner eindeutigen Aussage kommen, da die Werte bei allen beobachteten Patienten in verschiedene Richtungen liefen. P.Wille (126) fand 1960 einen starken Anstieg am Ende der Operation (Abb.2 S.346) mit einem beständigen Abfall während des weiteren postoperativen Verlaufes mit einer Rückkehr zu in etwa Normalwerten am 18.

postoperativen Tag. H.Vinazzer beobachtete bei Beendigung der Operation einen geringen Anstieg mit einem transitorischen Abfall etwa zwei Stunden nach der Operation und einem signifikanten Anstieg 12 Stunden post operationem ($p = 0,0005$).

Von den übrigen Faktoren des Prothrombinkomplexes zeigt der Faktor VII nach Egeberg (22) bei den beobachteten Patienten keine einheitliche Veränderung, nach P.Wille (126) jedoch einen Anstieg sofort am Ende der Operation um 15% gegenüber dem präoperativen Wert und nach H.Vinazzer (121) sogar um 25%, wobei der aktivierte Faktor VII im Plasma beobachtet wurde ($p = 0,0001$). Bei der Betrachtung der Werte im Serum ist ein Abfall unter der Operation und zwei Stunden danach zu bemerken und durch die RES-Clearance Aktivität kommt es 24 Stunden nach der Operation zu einem Tiefstwert. Der Faktor IX zeigt bei den Untersuchungen Egebergs 1962 (22) eine Tendenz zum Anstieg am OP-Tag, ebenso bei P. Wille 1960 (126) und H.Vinazzer konnte eine Signifikanz von $p = 0,006$ für erhöhte Werte am Ende der Operation berechnen, worauf ein Abfall zur Norm zwei Stunden später eintrat und der Faktor IX im weiteren postoperativen Verlauf nur noch geringe Schwankungen zeigte. Für den Faktor X konnte Vinazzer (121) keine Veränderungen im postoperativen Verlauf feststellen.

Nach Egeberg (22) zeigten die Bestimmungen des Faktors V keine einheitlichen Veränderungen; Vinazzer stellte sofort nach der Operation einen Abfall fest ($p=0,0001$), der sich etwa zwei Stunden postoperativ verstärkte. Dagegen fand P.Wille (126) einen Anstieg der Konzentration

am Ende der Operation, gefolgt von einem Abfall zum ersten postoperativen Tag hin. Der Faktor VIII wird von Egeberg bei sechs von insgesamt sieben Patienten vermehrt gefunden; Vinazzer fand schon bei der Narkose einen Anstieg auf doppelte Ausgangswerte (120) und stellte einen signifikanten Anstieg am Ende der Operation fest ($p=0,0001$), auch P.Wille beobachtete einen Anstieg sofort am OP-Ende (126). Beide zuletzt genannten Autoren stellten fest, daß eine Beurteilung des F VIII schwierig sei, da es zur Entleerung aus Depots käme.

Ein einheitliches Ergebnis wird über das Verhalten von Antithrombin III geschildert; demnach fällt seine Konzentration sofort nach der Operation stark ab ($p = 0,0001$, 121/120,126,74). Vinazzer berichtete über gleiche Aussagen in der Weltliteratur (121).

Der Quickwert ist nach Vinazzer(121) am Operationstag etwa zwei Stunden postoperativ und auch noch später zwar signifikant erniedrigt ($p=0,01$), liegt aber mit 90% noch im Normalbereich. Nach Egeberg (22) gibt es keine Veränderung. Die partielle Thromboplastinzeit (PTT) zeigt eine signifikante Verkürzung ($p=0,001$), liegt aber zwei Stunden postoperativ immer noch im Normbereich (25sec).

Die Thrombozytenzahlen sind am Operationstag nach der Aussage der meisten Autoren (65,126,25,22,128,31,79) erniedrigt, was durch eigene Beobachtungen und statistische Berechnungen mit einer Signifikanz auf dem 5% Niveau bestätigt wurde (Tabelle 5.1.). Ebenso wird über eine Zunahme der Agglutinationsfähigkeit berichtet.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß während der Operation zunächst eine Steigerung der Blutgerinnung auftritt,

wofür die veränderten Globalteste sprechen. Diese Verschiebung des Gerinnungsgleichgewichts wird offenbar schon durch die Narkose eingeleitet (126,125,17,68,100,93,) und bei der nachfolgenden Operation noch verstärkt. Die Fibrinogenkonzentration zeigt bei den meisten Autoren nicht erhöhte bis eher erniedrigte Werte am Ende der Operation. Insbesondere wird ein starker Abfall von Antithrombin III übereinstimmend beschrieben, was ebenfalls auf eine vermehrte Bildung von Thrombin, nach neueren Erkenntnissen auch von Plasmin hinweisen könnte; die Fibrinolyse ist gering während der Einleitung der Narkose gesteigert und steigt während der Operation weiter an, erreicht aber im Normfall nicht solche Werte, daß es zu einer hämorrhagischen Diathese kommen könnte (Andersson et al. 1962, Untersuchung an 165 Patienten, 3). Ebenso konnten Pison et al. 1965 (98) nachweisen, daß die Fibrinolyse geringgradig mit der Narkose beginnt und bei der Operation erst richtig einsetzt ($p=0,01$). Die Fibrinolyse sei allerdings nur kurzfristig und dauere etwa bis zum Ende der Operation.

Die plasmatischen Gerinnungsfaktoren zeigen zum Teil erhöhte Konzentrationen, die Thrombozytenzahl fällt nach der Ansicht der meisten Autoren am Operationstag ab.

Durch Infusionen von Thromboplastin bzw. Thrombin bei Tierversuchen konnte H. Vinazzer (121) 1969 30Minuten post infusionem einen deutlichen Abfall einiger plasmatischer Gerinnungsfaktoren (FI,V,VIII), von Antithrombin III, der Thrombozyten und des Plättchenfaktors feststellen. Zugleich zeigte sich im TEG eine Steigerung der Gerinnung und der Quick-Wert fiel von 75% auf 35% ab. In den folgenden drei bis vier Tagen kam es zu einer Erhöhung der Konzentrationen der Gerinnungsfaktoren über den Ausgangswert bei TEG-Werten unterhalb der Norm. Nur das Antithrombin III

zeigte eine sehr langsame Erholung. Die im Gefolge einer Operation zum Teil gleich aussehenden Veränderungen (ATIII, Fibrinogen, Thrombozyten, TEG) lassen Vinazzer an einen an eine Verbrauchskoagulopathie erinnernden Vorgang mit nur teilweisem Verbrauch von Faktoren denken bei gleichzeitiger Steigerung der Blutgerinnung (Hypercoagulabilität) unmittelbar nach der Operation. Für die Tage nach der Operation fanden von Kaulla und Vock (65) 1942 einen Abfall der Blutgerinnungszeit und vom 3. Tag post operationem bis zum 5. Tag einen Anstieg, gemessen an den beiden auf die Operation folgenden Tagen; die Werte lagen aber gegenüber dem präoperativen Wert immer noch erniedrigt. Zum 6. Tag postoperativ vermerkten sie einen erneuten Abfall noch unter den Wert des 2. postoperativen Tages. Von da ab wird ein Anstieg der Gerinnungszeit zu präop. Werten hin beobachtet, die in etwa am 10. Tag nach der Operation erreicht werden (66).

M.Keller (68) beobachtete vom Operationsende zum Ende des Operationstages hin einen Anstieg der Gerinnungszeit mit Werten noch unter dem präoperativen Ausgangswert und eine langsame Normalisierung zum 10. Tag postoperativ hin. De Takats fand dagegen 1952 (116) unter Mitbetrachtung des HTT am ersten Tag nach der Operation eine normale Gerinnung und vom zweiten bis sechsten Tag postoperativ eine Verzögerung mit am stärksten verlängerter Gerinnung über den präoperativen Zustand hinaus vom dritten bis zum fünften Tag nach der Operation und danach eine langsame Normalisierung, welche etwa gegen Ende der ersten postoperativen Woche erreicht war. M.Keller (68) beschrieb 1954 eine Rückkehr des Heparintoleranztestes zur Norm von der Operation her bis zum vierten Tag postoperativ; anschließend entwickelte sich ein Anstieg über den präoperativen Ausgangswert am fünften Tag postoperativ und eine

langsame Normalisierung mit Schwankungen bis zum 18. postoperativen Tag. P. Wille stellte 1960 (126) bei 296 Patientinnen mit gynäkologischen Operationen fest, der Heparintoleranztest zeige eine Normalisierung von der Operation weg zum zweiten Tag postoperativ hin und im weiteren Verlauf Schwankungen im Normbereich; das gleiche Verhalten berichtete er von der Rekalzifizierungszeit. Vinazzer (121) fand ebenfalls in den ersten Tagen nach der Operation einen Anstieg zur Norm hin und bis zum sechsten Tag postoperativ Schwankungen im Normalbereich.

Eine andere Serie von Forschungsergebnissen gaben Gardikas et al. 1959 (34) bekannt; sie beobachteten am ersten postoperativen Tag einen gegen den präoperativen Wert leicht verkürzten Heparintoleranztest und bis zum dritten postoperativen Tag eine Tendenz zu weiterer Verkürzung. Am fünften Tag post operationem fanden sie den tiefsten Wert und von da ab eine Entwicklung zur Normalisierung hin mit einem Heparintoleranztest am siebten postoperativen Tag wie etwa am dritten Tag nach der Operation und etwa präoperative Werte am 9. bis 10. Tag des postoperativen Verlaufes.

Auch Feruglio et al. (25) stellten 1960 eine Verkürzung des Heparintoleranztestes am dritten Tag nach der Operation bei 12 von insgesamt 15 Patienten um durchschnittlich 46% fest. Am siebten Tag nach der Operation beobachteten sie einen Anstieg über den präoperativen Gerinnungszustand um durchschnittlich 65% bei 11 von 13 Patienten, bei zwei Operierten eine Verkürzung um etwa 20%. Gormsen und Haxholdt beschrieben 1961 (40) eine Verkürzung des Heparintoleranztestes in der ersten postoperativen Phase mit maximal verkürzten Werten vom dritten bis fünften Tag

postoperativ. Desgleichen fand H.C.Godal (36) von der Operation her eine Verkürzung des Heparintoleranztestes mit einem Maximum am zweiten postoperativen Tag und einer Normalisierungstendenz zu präoperativen Werten vom vierten postoperativen Tag ab.

Im Thrombelastogramm fanden Runge und Hartert 1953 (100) von der Operation zum zweiten Tag postoperativ hin von einer Verkürzung der r-Werte einen Anstieg zur Norm und vom dritten bis zum siebten postoperativen Tag Normalwerte. Vom achten bis 16. postoperativen Tag bestanden wieder verkürzte Werte. M.Keller beobachtete ebenso 1954 (68) bei leichten gynäkologischen Operationen eine Verzögerung der r-Zeit gegenüber den Werten bei der Operation mit dem Maximum am dritten postoperativen Tag. Am siebten Tag nach der Operation erfolgte die Rückkehr zu präoperativen Werten und am achten postoperativen Tag nochmals eine Verkürzung. Bei schweren gynäkologischen Operationen war der Verlauf mit der maximalen Verzögerung der r-Zeit am dritten postoperativen Tag der gleiche, nur hält die Verminderung der Blutgerinnung länger an, erst am 14. postoperativen Tag erfolgte eine Rückkehr zur Norm. Die k-Zeit verhielt sich ähnlich.

Auch P. Wille stellte 1960 (126) eine Normalisierung der r-Zeit vom Operationsende zum zweiten Tag nach der Operation hin fest. Mit geringen Schwankungen blieben die Werte bis zum siebten Tag postoperativ im Normbereich. Vom siebten bis 14. postoperativen Tag trat wieder eine Verkürzung der r-Zeit ein, wobei die r-Zeiten jedoch alle innerhalb der normalen Streugrenzen liegen. Höchstausschläge der maximalen Thrombuselastizität fand er am dritten, siebten und 14. Tag postoperativ. K.H.Wulf beschrieb 1964 (127) am ersten postoperativen Tag eine Verkürzung der r- sowie

r+k-Zeiten gegenüber präoperativen Werten, jedoch eine Verlängerung im Vergleich mit den Werten eine Stunde nach der Operation (hier $p=0,005$). Am zweiten und dritten postoperativen Tag verhielten sich die Werte wie am ersten Tag nach der Operation; zumindest bei der r-Zeit lagen die Werte fast im präoperativen Bereich. Erst nach dem dritten Tag postoperativ trat wieder eine Verkürzung der r- sowie r+k-Zeit ein; gegenüber dem Wert am dritten Tag postoperativ bestand am 5. Tag nach der Operation ein signifikanter Unterschied ($p=0,001$). Die r- und r+k-Zeiten blieben bis zum siebten Tag postoperativ auf dem Niveau einer wieder gesteigerten Gerinnung. Ebenso beobachtete Vinazzer 1969 (121) eine Normalisierung der r-Zeit nach einer gesteigerten Gerinnung. Diese Normalisierung hielt etwa bis zum sechsten Tag postoperativ an, an welchem eine Verkürzung von r- und k-Zeiten eintrat und dann zum 10. Tag postoperativ hin eine Normalisierung folgte; vom 11. Tag ab bis zum 14. Tag nach der Operation schwankte die Gerinnung mit verlängerten und normalen Werten um die Mittelwerte.

Wie Wille (126) stellte auch Vinazzer vom zweiten postoperativen Tag ab einen Anstieg der maximalen Thrombuselastizität über den präoperativen Wert fest ($p = 0,0001$), das Maximum wurde am 4. Tag postoperativ erreicht. H.C. Godal (36) fand eine Verkürzung der Thrombinzeit in den ersten Tagen nach der Operation bis zum fünften Tag postoperativ, wie auch Marggraf und Hinrichs (88) eine maximale Verkürzung bis zum dritten postoperativen Tag feststellten. Erst gegen den neunten Tag nach der Operation näherte sich die Thrombinzeit der Norm. Die Prothrombinzeit zeigte ein gleiches Verhalten. Von Kaulla beobachtete 1942 (65) einen Abfall auf 80% und weniger bis zum dritten Tag postoperativ und einen langsamen Anstieg bis zum 10. postoperativen Tag. Ebenso beschrieb M.Keller 1954 (68) ein Absinken der Pro-

thrombinzeit bis zum Maximum am 4. Tag postoperativ und von da ab einen langsamen Anstieg zur Normalisierung. Gardikas et al. (34) fanden keine Veränderung der Prothrombinzeit im postoperativen Verlauf.

Bei der Messung von Quick-Wert und Partieller Thromboplastinzeit beobachtete Vinazzer 1969 (121) vom vierten Tag postoperativ wieder Normalwerte beim Quick-Test und bei der PTT schon am Ende der Operation.

Es folgte ein Anstieg der PTT über präoperative Ausgangswerte am zweiten Tag postoperativ, die bis zum 6. postoperativen Tag erhöht blieben ($p=0,0015$ bis $0,0001$ gegenüber präop.)

Die Untersuchung der einzelnen Faktoren ergab beim Fibrinogenspiegel nach Marggraf und Hinrichs bis zum dritten postoperativen Tag einen Anstieg, zusammen mit α -Globulinen (88).

P. Wille konnte 1960 (126) am zweiten postoperativen Tag einen erhöhten Fibrinogenwert gegenüber präoperativen Werten, jedoch einen Abfall der Konzentration gegen den Wert unter der Operation feststellen. Am dritten Tag nach der Operation lag der Wert noch über dem des Vortages, es folgte ein weiterer Anstieg bis zum 6. Tag nach der Operation und danach trat ein Abfall zum 13. Tag postoperativ hin ein.

Ebenso berichtete Egeberg (22) von einem Anstieg der Fibrinogenkonzentration von der Operation ab bis zum vierten Tag postoperativ bei vier von sieben Patienten und von da ab von einer langsamen Normalisierung; bei zwei Patienten entwickelte sich ein weiterer Anstieg bis zum 12. Tag

postoperativ und bei einem war keine Änderung des Fibrinogenspiegels zu beobachten. Godal fand ein Maximum der Fibrinogenkonzentration zwischen dem dritten und neunten Tag post operationem (36). Nimmt man die Fibrinogenkonzentration am ersten postoperativen Tag als Ausgangswert, tritt ein Anstieg um 70 - 120% über diesen ein (120); bei weiteren Studien beobachtete Vinazzer (121) am Ende des Operationstages schon eine Erhöhung des Fibrinogenspiegels über den präoperativen Wert und bis zum zweiten Tag postoperativ einen steilen Anstieg auf 160% des präoperativen Wertes; es folgte eine langsame Vermehrung des Fibrinogens auf maximale Konzentrationen am dritten bis vierten Tag post operationem ($p=0,0001$ gegenüber präop.), wonach ein beständiger Abfall einsetzte. Auch Ygge (128) beschrieb in den ersten beiden postoperativen Tagen einen starken Anstieg des Fibrinogenspiegels mit folgender langsamer Erhöhung zu maximalen Werten am dritten und vierten postoperativen Tag, worauf ein langsamer Abfall einsetzte. Der präoperative Wert sei nach zwei bis drei Wochen wieder erreicht. Ebenso sahen Flute et al. 1972 (31) einen postoperativen Fibrinogenanstieg mit dem Maximum am zweiten bis dritten postoperativen Tag mit einem dann einsetzenden langsamen Abfall gegen den sechsten Tag postoperativ zur Norm. Korvald et al. (74) stellten einen Anstieg um 60% gegenüber dem präoperativen Wert am dritten postoperativen Tag fest und einen schon wieder niedriger liegenden, aber gegen den präoperativen Wert noch erhöhten Fibrinogenspiegel am siebten Tag postoperativ und einer noch gering über der Norm liegenden Konzentration gegen den 10. Tag postoperativ hin fest.

3. Darstellung der Ergebnisse der eigenen Untersuchungen und a) Vergleich mit dem vorher entworfenen Zustand der Gerinnung, b) Vergleich mit Thrombosestatistiken im postoperativen Verlauf

Nach eigenen Untersuchungen konnte nach dem Abfall der Fibrinogenkonzentration etwa ein bis zwei Stunden nach der Operation ein starker Anstieg zum zweiten postoperativen Tag hin beobachtet werden, der sich zum vierten Tag post operationem maximal fortsetzte. Vom fünften Tag ab fielen die Werte langsam ab und hatten am zehnten Tag postoperativ noch nicht die präoperative Ausgangslage erreicht. Es bestand Signifikanz auf dem 0,1% Niveau ($p=0,001$), (siehe Tab. I.1. und 3.1.).

Nach Egeberg (22) ist bei der Prothrombinkonzentration im postoperativen Verlauf kein einheitliches Verhalten erkenntlich. Wille beobachtete vom Operationstag an einen steten Abfall bis zur Norm (126) und Vinazzer beschrieb 1969 (121) einen Anstieg bis zum zweiten Tag post operationem, der nur gering über dem physiologischen Höchstwert lag und von da ab einen Abfall zu Normwerten, die am sechsten Tag postoperativ erreicht wurden.

Der Faktor V zeigt nach übereinstimmenden Aussagen von Marggraf und Hinrichs (88), Wille (126) und Vinazzer (121) einen Abfall der Konzentration in den ersten Tagen nach der Operation. Nach Egeberg (22) ergab sich kein einheitliches Verhalten des Faktors V im postoperativen Verlauf, ebenso beim Faktor VII. Wille (126) fand höchste Werte des Faktors VII am Operationstag mit einem langsamen Abfall zur Norm gegen Ende der dritten postoperativen Woche

hin. Dagegen beschrieb Vinazzer 1969 (121) nach dem Verbrauch an F.VII in den ersten 24 Stunden nach der Operation einen leichten Anstieg bis zum vierten postoperativen Tag hin, wobei die Konzentration aber immer noch unter dem präoperativen Vergleichswert lag.

Ebenso berichten Wille (126) 1960 und Vinazzer 1969 (121) unterschiedlich vom Verhalten des F. VIII im postoperativen Verlauf: Während bei Wille zunächst ein starker Abfall der Konzentration von der Operation gegen den zweiten postoperativen Tag mit einem sich anschließenden, langsamen Trend zur Normalisierung gegen den 10. Tag postoperativ beschrieben wird, beobachtete Vinazzer nach anfänglicher Erhöhung in den ersten 12 postoperativen Stunden eine Rückkehr zur Norm und in den folgenden 12 Stunden einen starken Anstieg auf 155% der Norm. Er berichtete von gleichen Beschreibungen in der Weltliteratur. Der Faktor IX soll nach Vianzzer (121) nach einem Anstieg am Ende der Operation etwa 12 Stunden später zum Normwert zurückgekehrt sein und im weiteren Verlauf lediglich nicht signifikante Schwankungen zeigen. Übereinstimmend wird in der Literatur über das Verhalten von Antithrombin III im postoperativen Verlauf berichtet: Nach Marggraf und Hinrichs (88), Wille (126), Vinazzer (120, 121) und Korvald (74) fällt seine Konzentration im Plasma schon während der Operation stark ab und erholt sich nur sehr zögernd. Meist wird erst gegen Ende der zweiten postoperativen Woche von einer Normalisierung geschrieben.

Beim α_2 Makroglobulin hatte Korvald 1974 (74) am dritten postoperativen Tag eine Verminderung der Konzentration um 20% beschrieben. Nach Korvald ist am gleichen Tag auch der Plasminogenspiegel um etwa 20% abgesunken. In den folgenden

Tagen steigt er wieder langsam zur Norm an, welche am 10. postoperativen Tag erreicht wird.

Vom Faktor XIII berichteten Letheby (79), Deutsch (17) und Marktl et al. eine Verminderung der Konzentration im postoperativen Verlauf.

Über das Verhalten der Thrombozyten an den einzelnen Tagen nach der Operation besteht in der Weltliteratur eine annähernd gleiche Auffassung. Von Kaulla (65), Wille (126), Egeberg (22), Feruglio et al. (25), Ygge (128), Flute et al. (31), Letheby (79) und Sharnoff et al. (109) beobachteten in den ersten Tagen nach der Operation zunächst einen Abfall der Thrombozyten entweder mit niedrigsten Thrombozytenwerten sofort postoperativ und einem langsamen Anstieg zur Norm hin oder mit maximalen Thrombozytenwerten bei der Operation (109) bzw. am ersten postoperativen Tag (55) und einem nachfolgenden Abfall auf präoperative oder darunterliegende Werte. Gegen Ende der ersten postoperativen Woche wird von den meisten Autoren ein weiterer Anstieg auf oder über präoperative Thrombozytenzahlen beschrieben. Aus eigenen Untersuchungen konnte eine sich vom Operationstag her langsam erholende Thrombozytenzahl ermittelt werden, die am sechsten postoperativen Tag etwa den präoperativen Ausgangswert erreichte und am 10. Tag postoperativ über diesem lag. Diese Entwicklung wurde auf einem Niveau $p = 0,05$ signifikant (Tab. 1.4., 5.1., 5.3.). Etwa 12 Stunden nach der Operation scheint zunächst einmal im Laufe des Operationstages und des ersten Tages postoperativ das Ausmaß der Blutgerinnung, gemessen an den Globaltesten, zurückzugehen, nachdem die Gerinnungstätigkeit kurze Zeit nach der Operation stark angestiegen war. Nach einigen Autoren beginnt diese Entwicklung erst am zweiten

postoperativen Tag (65, 66), bei anderen schon am Operationstag (116, 117, 68). Nimmt man zur eben betrachteten Rekalzifizierungszeit den Heparintoleranztest und das Thrombelastogramm hinzu, zeigt das TEG in allen Fällen eine Tendenz zur Normalisierung der Gerinnung in der Zeitspanne vom Ende des Operationstages zum dritten postoperativen Tag hin, die Heparintoleranzzeit dagegen ergibt bei vier Autoren (116, 25, 40, 36) Werte, welche für eine gesteigerte Gerinnungsaktivität des Blutes sprechen und bei weiteren vier (68, 34, 126, 121) Testergebnisse, die dem Ergebnis von Thrombelastogramm und Rekalzifizierungszeit entsprechen, wobei drei dieser vier Autoren bei der gleichen Studie auch (68, 126, 121) ein TEG durchführten. P. Wille (126) und Gormsen (41) konnten nachweisen, daß sich Rekalzifizierungszeit, Heparintoleranztest und das TEG einander in der Aussagekraft entsprechen. Während der Quickwert (121) eine gesteigerte Gerinnung in den ersten drei postoperativen Tagen anzeigte, deutete die PTT vom zweiten postoperativen Tag ab sogar auf eine Verminderung der Aktivität der Faktoren des intrinsic systems hin. Die Thrombinzeit (36, 88) und Prothrombinzeit (66, 88, 68) zeigten wiederum eine gesteigerte Aktivierung von Faktoren der Gerinnung hauptsächlich in den ersten vier postoperativen Tagen an. Danach trat eine Tendenz zur Normalisierung der Aktivierung der Faktoren und des Thrombins gegen den 9. postoperativen Tag hin ein. Zu dem Zeitpunkt einer Rückentwicklung der gesteigerten Blutgerinnung am Ende des Operationstages zu einer mit den "Globaltesten", also die Gerinnung als bilanziertes Gesamtsystem erfassenden Testen, als fast wieder dem präoperativen Zustand entsprechend zu beurteilenden Gerinnung kommt es zu einem starken Anstieg der Fibrinogenkonzentration mit Maximalwerten um den dritten und vierten postoperativen Tag, zu

einem Anstieg auch des Faktors VIII, aber nur für kurze Zeit im Verlauf des Operationstages (121,126). Am ersten postoperativen Tag fällt der Spiegel schon wieder ab (126). Über den Verlauf von übrigen Faktoren (II,VII) liegen sehr widersprüchliche Aussagen verschiedener Autoren vor (F.II: 121,126,22,/ F.VII: 121,126).

Der Faktor V zeigt nach Marggraf und Hinrichs (88) sowie Vinazzer (121) einen Verbrauch in den ersten drei postoperativen Tagen und vom sechsten postoperativen Tag ab eine ansteigende Tendenz mit erhöhten Werten am neunten postoperativen Tag (88). Nach Wille (126) kommt es zu einem steten Abfall in Richtung Norm nach am Operationsende stark erhöhter Konzentration. Außer in den ersten 12 postoperativen Stunden, in denen der Faktor IX nach Vinazzer eine Normalisierung von erhöhten Werten am Ende der Operation durchläuft, zeigt er keine weiteren signifikanten Veränderungen im postoperativen Verlauf.

Das Antithrombin III, dessen Konzentration nach Aussage aller Autoren während der Operation und am Operationsende stark abgefallen war, steigt nach übereinstimmenden Beobachtungen vieler Forscher (88,120,121,126,74) nur sehr langsam wieder zu präoperativen Werten an und zeigt damit die massive Veränderung der Gerinnung während der Operation an, aber auch eine noch in den Tagen nach dem operativen Eingriff erhöhte Gerinnungs- eventuell auch Fibrinolyseaktivität, die sich nur allmählich normalisiert. Für eine gegenregulatorische Maßnahme des Organismus könnte die Verminderung der Plasminogenkonzentration in den ersten drei postoperativen Tagen sprechen (74), welche erst anschließend langsam zu Normalwerten hin ansteigt und diese am 10. Tag postoperativ erreicht. Der Abfall des α_2 Makroglobulins (74), mit der maximalen Verminderung

auch am dritten Tag postoperativ dürfte die Bemühungen des Organismus anzeigen, einer gesteigerten Gerinnung als auch Fibrinolyse gegen zu steuern. Vinazzer (121) fand bei seinen Tierversuchen, Infusionen von Thromboplastin bzw. Thrombin in Kaninchen, eine Normalisierung des TEG, zum Teil auch ein leichtes Absinken unter den präoperativen Ausgangswert in den ersten sechs postoperativen Tagen bei einem Anstieg der Gerinnungsfaktoren I, V und VIII mit dem Maximum am vierten postoperativen Tag und einen Abfall zum sechsten Tag hin. Der Quick-Wert stieg nach anfänglichem Abfall 30 Minuten nach der Infusion auf Maximalwerte am vierten postoperativen Tag an und fiel daraufhin wieder ab zum sechsten postoperativen Tag zu. Diese Werte wurden bei leichten, induzierten Verbrauchskoagulopathien ohne das Auftreten einer entsprechenden Symptomatik beobachtet (s.32,121). Zieht man noch das Modell von Alexander (2) heran, entwickelt sich nach einer anfänglichen starken Steigerung der Gerinnung mit partiellem Verbrauch von Gerinnungsfaktoren bei der Operation ein Zustand der Hyperkoagulabilität mit erhöhter Produktion an Gerinnungsfaktoren und verstärktem Abbau von aktivierter Gerinnungssubstanz in den ersten vier postoperativen Tagen. Die normale Gesamtbilanz bleibt in diesem Zustand in Form eines neu gefundenen Gleichgewichtes annähernd erhalten (Ausfall der Globalteste). Gegen den vierten postoperativen Tag wurde von Gardikas et al. (34) eine Tendenz zur erneuten Verkürzung der Zeit des Heparintoleranztestes festgestellt mit einer maximalen Verkürzung am fünften postoperativen Tag; von da ab wurde eine Normalisierung gegen den 10. postoperativen Tag hin beobachtet. Bei den thrombelastographischen Untersuchungen kam es nach übereinstimmenden Aussagen von Runge und Hartert (100), Keller (68) und Wille (126) um den sieb-

ten postoperativen Tag zu einer erneuten Verkürzung der r-Zeiten, nach K.H.Wulf (127) um den fünften und nach Vinazzer (121) um den sechsten postoperativen Tag. Gegen Ende der ersten Woche kommt es offensichtlich zu einer nochmaligen Steigerung der Gerinnungsaktivität.

Den Vorstellungen von Shainoff und Page folgend wurde mittels Gelfiltration eine biochemische Verlaufskontrolle der Thrombosegefahr im postoperativen Verlauf durchgeführt. Nach der Bildung des Verhältnisses Konzentration an "Cryoprofibrin" / Konzentration an Fibrinogen waren von Interesse vor allem der Anteil des Fibrinogens und der löslichen Fibrinmonomerkomplexe (LFMK) an der Elutionskurve. Es ließen sich daraus die LFMK% ableiten. Ferner war die zusätzliche Bestimmung der Fibrinogenkonzentration wünschenswert, um einen Überblick über das Verhalten dieser als "Lösungsmittel" für die neugebildeten Fibrinmonomere wichtigen Substanz Fibrinogen zu erhalten, und außerdem der LFMKmg% als Absolutwert der Konzentration an Komplexen aus Fibrinogen und Fibrinmonomer. Zur Beurteilung der Situation der Gerinnung ist eine gemeinsame Betrachtung der Fibrinogenkonzentration, der Konzentration an LFMK und des Anteils der LFMK an der Elutionskurve (LFMK%) nötig, indem diese Werte untereinander in Beziehung treten.

Im einzelnen konnte bei der Untersuchung der Fibrinogenkonzentration (als Beispiel seien die Patientinnen mit oraler Antikoagulantientherapie vom dritten Tag postoperativ ab angeführt) zunächst ein bis zwei Stunden postoperativ ein Absinken um 21,75% gegenüber dem präoperativen Ausgangswert festgestellt werden. Bis zum zweiten postoperativen Tag entwickelte sich ein steiler Anstieg der Fibrinogenkonzentration um 72,06% gegenüber dem präoperativen Aus-

gangswert. Dieser Anstieg setzte sich noch abgebremst bis zum vierten Tag nach der Operation zu einem Maximum von 77,92%, gemessen an der präoperativen Konzentration, fort. Bis zum 10. postoperativen Tag fielen die Fibrinogenwerte wieder langsam ab, hatten aber am zuletzt beobachteten Tag noch eine Erhöhung um 45,07% gegenüber vor der Operation. Die unterschiedlichen Fibrinogenkonzentrationen an den einzelnen Beobachtungstagen konnten auf dem 0,1% Niveau ($p = 0,001$) signifikant berechnet werden (Tabelle 1.1. und 3.1.). Diese Entwicklung zeigt Übereinstimmung mit den in der Literatur dargestellten Ergebnissen anderer Untersuchungen (siehe oben).

Bei den LFMKmg% wurde im allgemeinen ein ähnlicher Ablauf beobachtet. Am Tag der Operation kam es ein bis zwei Stunden nach dem Eingriff zu einem Abfall der Konzentration der Komplexe um 11,66% und am zweiten postoperativen Tag zu einem starken Anstieg auf 62,66% des präoperativen Ausgangswertes. Am vierten postoperativen Tag war das Maximum mit 81,80% Steigerung der LFMKmg% gegenüber dem Stand vor der Operation erreicht. Von da ab fielen die Werte langsam zum 10. postoperativen Tag, waren jedoch noch um 64,79% über dem Ausgangswert erhöht. Die Verlaufskontrolle wurde mit einer Signifikanz von $p = 0,001$ berechnet (Tabelle 1.3. und 4.1.).

Die Untersuchung der LFMK% ergab, wieder am Beispiel der Patientinnen mit oraler Antikoagulantientherapie vom dritten postoperativen Tag ab gezeigt, eine deutliche Erhöhung ein bis zwei Stunden nach der Operation gegenüber dem präoperativen Wert, die mit einer Signifikanz $p = 0,05$ berechnet werden konnte. Zum zweiten postoperativen Tag fiel der LFMK% Wert auf einen nur gering über dem präoperativen Anteil liegenden Betrag ab, der nicht signifikant wurde. Am

vierten Tag postoperativ ergab sich wieder ein auffälliger Anstieg, der jedoch bei einer Signifikanz auf dem 10% Niveau nur eine Tendenz aufzeigen konnte, ohne auf einem international anerkannten Niveau signifikant zu werden. Über den sechsten postoperativen Tag kam es zu einem weiteren Absinken der LFMK% bis zum achten Tag nach der Operation. Beide Werte sind gegenüber dem Stand vor der Operation noch erhöht, lassen sich aber nicht signifikant berechnen. Zum 10. postoperativen Tag hin fand nochmals ein Anstieg auf einen deutlich hohen Wert statt, der zudem eine Signifikanz auf dem 5% Niveau hatte. (Tabelle 1.2., Tabelle 2.1.3.) Noch deutlicher kam der Anstieg der LFMK% etwa eine bis zwei Stunden nach dem Operationsende gegenüber dem präoperativen Wert heraus, als die Ergebnisse der beiden Gruppen von Patientinnen mit und ohne Antikoagulantientherapie vom dritten postoperativen Tag ab wegen der noch nicht unterschiedlichen Behandlung zusammengekommen berechnet wurden: Hier ergab sich eine Signifikanz fast auf dem 0,5% Niveau ($F_{krit} = 8,49$ $p=0,005$ bei einem ermittelten FWert = 8,42 und einem F_{krit} $p=0,01 = 7,10$). Bei dem ebenso berechneten Wert des zweiten postoperativen Tages konnte ein Abfallen der LFMK% (3,24395) noch unter den präoperativen Ausgangswert beobachtet werden, was aber nur auf dem 10% Niveau signifikant wurde und damit lediglich eine Tendenz aufzeigte; die beiden Mittelwerte sind als zur gleichen Grundgesamtheit gehörig aufzufassen (Tabelle 2.1.1.).

Am Tag der Operation, etwa ein bis zwei Stunden nach dem Eingriff, kommt es nach eigenen Untersuchungen zu einem signifikanten Abfall der Fibrinogenkonzentration gegenüber dem präoperativen Ausgangswert ($p=0,001$). Zugleich sinkt auch der Gehalt des Plasmas an löslichen Fibrinmonomerkomplexen (LFMKmg%) signifikant ($p=0,001$), gegen

den präoperativen Stand betrachtet, ab. Der prozentuale Anteil der LFMK an der "Gesamtgerinnungssubstanz", was dem Anteil der Vorschulter an der Gesamtfläche aus Vorschulter und Fibrinogenpeak entspricht, steigt dagegen signifikant an ($p=0,05$ bei Patientinnen mit oraler Antikoagulantientherapie, und $p<0,005$ bei der Berechnung aller Untersuchungsergebnisse von 35 Patientinnen).

Die Konzentrationen an Fibrinogen und LFMKmg% zeigen mit einem Abfallen um 21,75% bzw. 11,66% gegenüber den präoperativen Werten Verminderungen unterschiedlichen Ausmaßes: Die Fibrinogenkonzentration sinkt annähernd doppelt so stark. Zu einem gewissen Anteil ist ein Konzentrationsabfall beider Parameter zweifellos auf den Blutverlust unter der Operation mit anschließendem Volumenersatz zurückzuführen (siehe Methodik), denn auch der Hämatokritwert fällt von 32,6% auf 29,6% kurze Zeit nach der Operation ab ($\Delta = 10,03\%$). Wäre jedoch nur diese Ursache allein für eine Verminderung der Fibrinogenkonzentration anzusehen, sollte der Verlust an LFMKmg% in gleichen Grenzen liegen. Da die LFMKmg% nur halb so stark absinken im Vergleich zur Fibrinogenkonzentration, ergibt sich die Möglichkeit, daß außer durch den Blutverlust Fibrinogen im Sinne einer Steigerung der Blutgerinnung durch Einstrom von thromboplastischem Material unter der Operation (s. Einleitung) "verloren" geht, indem es enzymatisch zu Fibrinmonomer umgewandelt wird und in Form von LFMK gleich in zweifacher Weise wieder auftaucht: Einmal als Fibrinmonomer und zweitens als Komplexpartner Fibrinogen. Auf diese Entwicklung unter Operation weist vor allem auch der erhöhte Anteil der LFMK an der Gerinnungssubstanz hin (LFMK%).

Diese Darstellung wird durch die weiter oben mit Hilfe der Literatur entworfene Situation im Verlauf und einige Stunden nach der Operation insofern unterstrichen, als sich ein Bild einer stark gesteigerten Gerinnungsaktivität mit teilweisem Verbrauch an Gerinnungsfaktoren abzeichnet; es entwickelt sich bei der Operation eine massive Hyperkoagulabilität, auch mit vermehrter Fibrinolyse (s.oben), die leicht in einer Thrombose enden kann (siehe Einleitung). Nach Brass et al. (13) bedeutet eine verminderte Fibrinogenkonzentration eine Verkürzung der "induction period" und damit eine erhöhte Polymerisationsgefahr, weil nicht mehr genügend Fibrinogen als Komplexpartner zum Abfangen der Fibrinmonomere zur Verfügung steht. Shainoff und Page (108) haben mit dem von ihnen aufgestellten Quotienten Cryoprofibrin/Fibrinogen schon frühzeitig auf dieses Problem hingewiesen. Unter der Fibrinogenkonversion im Rahmen einer Operation kommt es im "klassischen" Sinne zu einer Verminderung der Fibrinogenkonzentration durch Überlagerung zweier Vorgänge bei einem gleichzeitigen, verhältnismäßigen Anstieg der Fibrinmonomere, es bilden sich vermehrt Komplexe, um einer Polymerisation vorzubeugen, aber die Möglichkeit einer Polymerisation und damit einer Thrombosebildung wird mit steigendem Wert des Quotienten $\text{LFMK}/(\text{Fibrinogen} + \text{LFMK})$, also der LFMK%, immer größer. Diese Entwicklung wird durch einige in der Literatur aufgeführte Thrombosestatistiken hervorgehoben: Flute et al. (31) berichteten 1972, daß etwa 80% der postoperativen Thrombosen in den ersten 24 Stunden, den Eingriff mitgerechnet, aufträten, während der Operation 48,7% und in den restlichen postoperativen Stunden 29,5%. Auch Korvald et al. stellten 1974 fest (74), 78% der postoperativen Thrombosen entwickelten sich am Tag der Operation und am ersten postoperativen Tag. Hör und Pabst (56) berichteten

1977 von 60% aller postoperativen Thrombosen in den ersten 24 Stunden nach der Operation, Matis et al. führten bei der Darstellung der Kreislaufzeit als mitbestimmender Thrombosefaktor die Ergebnisse von Mayer (1962) an (89), wonach in der Zeit von der Operation an bis zum 4. postoperativen Tag hin die Zirkulation schlecht sei, die Thrombosegefahr entsprechend hoch. Von 25 letalen Lungenembolien traten je drei am zweiten und dritten postoperativen Tag auf; die Thrombose mußte sich schon vorher gebildet haben. Thies berichtete (118), daß nur 3,7% aller im postoperativen Verlauf auftretenden Thrombosen in den ersten fünf postoperativen Tagen aufträten. Dieses statistische Ergebnis wurde bei einer Untersuchung an der Mayo-Klinik 1948 (Hines, Barker, Allen) erarbeitet. Dabei ist zu berücksichtigen, daß erst nach der Thrombose-suche mit ¹²⁵I-Fibrinogen eine deutliche Steigerung der Diagnoserate bei Thrombosen erreicht werden konnte, insbesondere der postoperativen Frühthrombosen.

Vinazzer betonte (121), daß die ersten postoperativen Thrombosen und Embolien im Zuge der Konzentrationssteigerung der Gerinnungssubstanzen nach dem operativen Verbrauch in Erscheinung träten, im Rahmen der postoperativen Hyperkoagulabilität in den ersten 24 bis 48 Stunden nach der Operation. Die Fibrinogenkonzentration steigt in den ersten beiden postoperativen Tagen sehr stark an auf Werte, die um 72,06% über dem präoperativen Ausgangswert liegen und eine Signifikanz von $p=0,001$ aufweisen (Tabelle 3.1.). Ebenso kommt es zu einem starken Anstieg auch der LFMKmg% auf um 62,66% erhöhte Werte, die ebenfalls bei $p=0,001$ signifikant werden (Tabelle 4.1.). Es fällt bei der Berechnung der Prozentzahlen ein Unterschied um 10% auf. Bei einer massiven Neuproduktion an Fibrinogen werden weniger LFMK gebildet als ein gleich starkes

Ansteigen beider Konzentrationen bedeuten würde. Im Verhältnis zur Fibrinogenkonzentration wird weniger Fibrinmonomer gebildet als am Operationstag; es besteht eine weiterhin gesteigerte Blutgerinnung mit vermehrter Bildung an Fibrinmonomer, entsprechend dem Zustand der Hypercoagulabilität, der durch die Vorstellungen Alexanders (2) und durch eine zusammenstellende Übersicht von mit früheren Labormethoden gewonnenen Testergebnissen umrissen wurde (s.o.).

Die Möglichkeit einer "Lösung" der Fibrinmonomere in Komplexform durch Fibrinogen ist wegen der hohen Fibrinogenkonzentration eher gegeben als kurze Zeit nach dem Ende der Operation.

Diese Entwicklung wird durch den Abfall der LFMK% auf präoperative Werte deutlich; bei der Berechnung der Werte von allen 35 Patientinnen zeigt sich sogar eine Tendenz zum Unterschreiten der präoperativen LFMK% bei einer Signifikanz mit einem $p=0,10$.

Nach den Vorstellungen eines bilanzierten Systems der Gerinnung, insbesondere von einem sich neu einstellenden Gleichgewicht in diesem System im Zuge einer Hyperkoagulabilität (Alexander 2, s. Einleitung) kommt es zu einer vermehrten Bildung von Fibrinmonomeren gegenüber dem präoperativen Zustand bei einem gleichzeitig gesteigerten Abbau von neugebildeten Komplexen. Wie weiter oben gezeigt werden konnte, entwickelt sich in den ersten Tagen nach der Operation eine gesteigerte Neuproduktion verschiedener Gerinnungsfaktoren; es ist anzunehmen, daß bei dem massiven Ansteigen der Fibrinogenmengen und gleichzeitig vermehrten Gerinnungsfaktoren eine gesteigerte Bildung an Fibrinmonomer besteht, zumal die anhaltende Verminde-

rung an Plasminogen, α 2-Makroglobulin und Antithrombin III auf eine gesteigerte Fibrinolyse bzw. auch eine Hemmung von Gerinnung und Fibrinolyse bei der Doppelfunktion dieser Substanzen hinweist.

Unter biochemischen Gesichtspunkten läßt sich die insgesamt in der Bilanz im antaggonistischen System der Gerinnung auf den präoperativen Zustand reduzierte Gerinnungstätigkeit des Blutes durch die gesteigerte Möglichkeit, Fibrinmonomere mit dem im Überschuß vorliegenden Fibrinogen in Komplexform abzufangen, erklären. Diese Komplexe werden durch eine zusätzlich gesteigerte "clearing activity" des RHS und der Fibrinolyse schnell beseitigt. Die Möglichkeit einer Polymerisation ist geringer geworden, denn bei Versuchen von Brass et al. (13) hat sich gezeigt, daß bei einer hohen Fibrinogenkonzentration die "induction period" verlängert wird.

Flute et al. (31) beobachteten 1972 mit der ^{125}J -Fibrinogenmethode am zweiten und dritten postoperativen Tag lediglich 9% aller im postoperativen Verlauf auftretenden Thrombosemanifestationen. Insgesamt resultiert eine gegenüber dem Operationstag bedeutend geringere Thromboseneigung. Die Entwicklung am zweiten Tag nach der Operation wird in noch weiter gesteigerter Form am vierten postoperativen Tag angetroffen: Der Fibrinogenspiegel liegt um 77,92% über dem präoperativen Ausgangswert und die LFMKmg% sind um 81,8% erhöht. Die LFMK% sind gegenüber dem präoperativen Wert wieder angestiegen, zeigen aber keine Signifikanz auf dem 5% Niveau, sondern lediglich bei $p=0,1$. Somit kann das Ergebnis als eine Tendenzanzeige gewertet werden. Auf dem Höhepunkt der überschießenden Reaktion auf den operativen Verbrauch an Fibrinogen und einigen

Gerinnungsfaktoren hin findet eine geringe Umkehr der Konzentrationsverhältnisse von Fibrinogen und LFMK gegenüber dem zweiten postoperativen Tag statt; es überwiegt die Steigerung der LFMKmg% leicht über die des Fibrinogens (mg%). Zwischen dem zweiten und dem vierten Tag nach der Operation muß es also zu einem stärkeren Anstieg der Fibrinmonomerbildung im Verhältnis zum Fibrinogenspiegel gekommen sein, wobei weiterhin Fibrinmonomer durch Fibrinogen in Komplexen gebunden und damit vor der Polymerisation aufgrund der hohen Fibrinogenkonzentration bewahrt wird. Trotz der massiven Fibrinogenneuproduktion kommt es so zu einer relativen größeren Steigerungsrate der LFMKmg% gegenüber der Fibrinogenkonzentration. Obwohl bei einer großen Fibrinogenkonzentration als Lösungsmitteldepot für Fibrinmonomere die Polymerisationsgefahr gering sein müßte, kommt es als Folge der Hyperkoagulabilität zu einer Verschiebung bei dem Quotienten $\text{LFMK} / (\text{LFMK} + \text{Fibrinogen})$ zugunsten der Komplexform. Nach Shainoff und Page (108) sowie Brass et al. (13) bedeutet dies gegenüber dem zweiten postoperativen Tag eine größere Tendenz zu einer Thromboseentwicklung, da ein Teil des als Lösungsmittel fungierenden Fibrinogens zu Fibrinmonomeren umgewandelt wurde und die Fibrinogenkonzentration im Verhältnis zu den entstehenden Fibrinmonomeren und sich anschließend bildenden Fibrinmonomerkomplexen abgenommen hat. Da die Polymerisation im chemischen Gleichgewicht mit den Fibrinmonomeren steht und andererseits Fibrinogen und die Fibrinmonomere im chemischen Gleichgewicht mit den Komplexen, bedeutet ein relatives Absinken der Fibrinogenkonzentration bei einem gleichzeitigen Ansteigen des Fibrinmonomerspiegels eine erhöhte Thrombosemöglichkeit. Entsprechendes zeigt die Statistik von Flute et al. (31) über postoperative Thrombosen: Waren am zweiten und dritten postoperativen Tag etwa 9% aller im postoperativen Verlauf auftre-

tenden Thrombosen manifest geworden, steigt die Häufigkeit auf 12,8% am vierten und fünften Tag an. Nach dem Überschreiten des Maximums der Neubildung von Gerinnungsfaktoren fallen die Konzentrationen des Fibrinogens und der LFMK zum sechsten postoperativen Tag hin wieder auf Steigerungen von 57,52% bzw. auf 76,06% des präoperativen Ausgangswertes ab. Bei einer deutlich noch über der Steigerungsrate des Fibrinogens liegenden Erhöhung der LFMKmg% liegen die LFMK% dennoch im präoperativen Bereich (Tabelle 2.1.3.).

Die Thrombosestatistiken berichten allerdings über vom sechsten postoperativen Tag an steigende Thromboseneigungen. Pflug (97) zeigte 1964, daß sich am sechsten Tag nach der Operation eine zum 10. postoperativen Tag exponentiell ansteigende Kurve der tödlichen Embolien von der Null-Linie abzuheben beginne. Gardikas et al. (34) berichteten 1959 von besonderer Thrombosehäufigkeit vom 6. bis 8. Tag postoperativ, und nach der 1948 aufgestellten Statistik der Mayo-Klinik (130) treten im gleichen Zeitraum 21,3% aller Thrombosen des postoperativen Verlaufes auf. Leider fand sich keine Literaturangabe nach der Einführung der ¹²⁵J-Fibrinogenmethode über die am Ende der ersten postoperativen Woche vorkommende Thrombosehäufigkeit.

Zum achten postoperativen Tag hin sind die Fibrinogen- und LFMKmg%Werte weiter gefallen. Die Fibrinogenkonzentration sank auf einen gegenüber präoperativ noch um 51,99% erhöhten Wert, die LFMKmg% auf 47,72% über dem Ausgangswert. Es besteht nach wie vor eine Hyperkoagulabilität, gegenüber dem sechsten postoperativen Tag ist aber der LFMK-Spiegel schneller gefallen als der

Fibrinogenspiegel. Auch die LFMK% liegen im Bereich der präoperativen Gerinnungssituation. Die Bildungsrate an LFMK liegt tiefer als die des Fibrinogens und es besteht keine gegenüber dem Normalzustand gesteigerte Thrombosegefahr, denn bei genügend hohem Fibrinogenspiegel können neuhinzutretende Fibrinmonomere gleich in Komplexform abgefangen werden.

Der zehnte postoperative Tag zeigt eine anhaltende Tendenz zur Normalisierung der Fibrinogen und LFMK-Konzentrationen; das Fibrinogen (mg%) liegt noch um 45,07% gegenüber dem Ausgangswert erhöht und ist damit gegenüber dem Wert vom achten postoperativen Tag weiter abgefallen. Die LFMKmg% lassen jedoch einen erneuten Anstieg auf 64,79% über den präoperativen Wert erkennen. Wie am Operationstag dürfte hier nicht nur eine im Zuge der Normalisierungstendenz vorkommende Verminderung der Fibrinogenkonzentration vorliegen, sondern zusätzlich ein Verbrauch an Fibrinogen mit der Umwandlung in Fibrinmonomere und dem Verlust des Fibrinogens in die Komplexe hinein.

Die Folge ist ein Anstieg der Konzentration der Fibrinmonomere, die in reversiblen Komplexen zur Neutralisation gebunden werden; bei einem Abfall der Fibrinogenkonzentration führt diese Entwicklung zu einer Verschiebung des LFMK%-Quotienten bis zu annähernd operativen Werten. Die LFMK% werden am 10. postoperativen Tag auf dem 5% Niveau gegenüber präoperativen Werten signifikant. Mit dem vermehrten Vorliegen an Fibrinmonomer in ständig dissoziierenden und sich wieder neu bildenden Komplexen bei einer relativ verminderten Fibrinogenkonzentration kommt es zu einem größeren Reaktionsdruck in Richtung Polymerisation. Die Möglichkeit einer Thrombose steigt an.

Auch die Literatur über Thrombosehäufigkeit verzeichnet gegen die Mitte der zweiten postoperativen Woche eine solche Zunahme der Komplikationen: Die Thrombosestatistik der Mayo-Klinik (130), welche wegen der noch ganz klinisch ausgerichteten Thrombosedagnostik ohne ¹²⁵J-Fibrinogenmethode mit Rückbehalt zu bewerten ist, gibt für die Zeitspanne vom 9. bis 14. postoperativen Tag eine Häufigkeit von 50% aller postoperativen Thrombosen an. Pflug (97) beschrieb eine Häufung von Thrombosen vom 6. bis 10. postoperativen Tag mit besonderer Betonung des 10. postoperativen Tages. Matis stellte nach drei emboliefreien Tagen (7.β.9.Tag po.) einen Wiederanstieg der Häufigkeit am 10. bis 15. postoperativen Tag fest (89).

An dieser Stelle muß darauf hingewiesen werden, daß die Patientinnen, von denen die eben dargestellten Befunde erhoben wurden, im Gegensatz zu den Probandinnen und Probanden früherer Untersuchungen vom Abend des dritten postoperativen Tages an ein orales Antikoagulans auf der Basis der Cumarine erhielten.

Das Verhalten der Gerinnung an den ersten drei postoperativen Tagen ist nach strengen Gesichtspunkten daher ohne Einschränkung mit früheren Ergebnissen vergleichbar.

Die folgenden Parameterbestimmungen hatten einen Quickwert von durchschnittlich 30% zugrunde liegen (Abb.6). Trotz dieses herabgesetzten Wertes der Thromboplastinzeit ergaben jedoch die Vergleiche zwischen den beiden Kollektiven - Patientinnen ohne Antikoagulantientherapie und Patientinnen mit einer solchen Therapie vom Abend des dritten postoperativen Tages ab - im wesentlichen keine Unterschiede. (Tab. 2.2., Tab. 3.2., Tab. 4.2.).

Während sich bei der Fibrinogenkonzentration kein Unterschied zeigt (Varianzanalyse), sind die LFMK% (Anteil der LFMK an den Gerinnungssubstanzen LFMK und Fibrinogen) präoperativ und am vierten Tag postoperativ bei den Antikoagulationenbehandelten auf dem 15% Niveau signifikant erhöht gegenüber den Patientinnen ohne ein Antikoagulantium vom dritten Tag im postoperativen Verlauf ab. Die LFMKmg% unterscheiden sich in beiden Gruppen nicht präoperativ und nicht bei den postoperativen Werten bis einschließlich zum sechsten Tag im postoperativen Verlauf. Am achten Tag nach der Operation tendieren die Patientinnen ohne Antikoagulantientherapie auf dem 10% Niveau zu höheren Werten; es besteht bei gleich einzuschätzenden Fibrinogenkonzentrationen eine Tendenz zur vermehrten LFMK-Bildung im Vergleich zu den mit Antikoagulantien behandelten Patientinnen. Trotzdem sind die LFMK% am gleichen Tag in beiden Kollektiven als zur gleichen Grundgesamtheit gehörig, als Streuwerte, anzusehen. Die Thrombosegefahr wäre bei beiden Kollektiven gleich hoch anzusehen.

Mit einer Signifikanz auf dem 5% Niveau zeigen die Thrombozyten bei den nicht mit einem oralen Antikoagulantium behandelten Patientinnen höhere Werte (Tab. 5.2.), allerdings schon präoperativ, als noch keine unterschiedliche Therapie stattfand. Im postoperativen Verlauf zeigt die gleiche Gruppe vom zweiten bis zum achten Tag eine Tendenz zu höheren Thrombozytenzahlen (15% Niveau).

Da die Tendenz zu höheren LFMK% (15% Niveau) bei den Probandinnen mit oraler Antikoagulantientherapie besteht, ist ein Unterschied zwischen den Kollektiven ohne und mit oraler Antikoagulantientherapie im Sinne einer insgesamt verminderten Gerinnungsaktivität bei den Antikoagulantienbehandelten nicht zu erkennen. Aus diesem Grund wurde auch kein

Hindernis gesehen, die Ergebnisse dieser vorliegenden Studie mit früheren Ergebnissen zu vergleichen.

4. Entwurf des Verhaltens der Gerinnung in Abhängigkeit vom Alter und von der Operationsmethode mittels Literatur

Nach der Betrachtung der Blutgerinnung im postoperativen Verlauf bei den Patientinnen mit einer oralen Antikoagulantientherapie war eine Untersuchung eines Einflusses des Alters auf die Reaktion der Gerinnung mittels Gelfiltration und LFMK-Bestimmung von Interesse, denn in der Literatur war von verschiedenen Seiten über dieses Thema geschrieben worden. Wie von Schuman in den USA, einschließlich in Alaska, erhobene Mortalitätsuntersuchung 1965 ergaben, steigt die Thrombosemöglichkeit mit zunehmendem Alter beständig an(8). Ebenso fand Thies bei 30493 Sektionen (nicht ausgesuchtes Krankengut) mit steigendem Alter eine erhöhte Rate an Thrombosen (Abb.3 S.23, 118). Als Ursache werden Abnahme der Kreislaufzeit und des Schlag- und Minutenvolumens, der Clearance des RES bei einem mehr viskösen Blutfluß, Erhöhung der Fibrinogenkonzentration vom vierten Lebensjah~~zehnt~~ an um etwa 100mg% Verkürzung der Gerinnungszeit und Verminderung der spontanen Fibrinolyse diskutiert. Kakkar et al. (64) fanden bei einer Studie über tiefe Beinvenenthrombosen nach Operationen eine gesteigerte Häufigkeit bei älteren Patienten mit einem Signifikanzniveau $p < 0,01$. In einer weiteren Studie wurde von Friend et al. (32) von einem gehäuftem Auftreten von Thrombosen vom vierzigsten Lebensjahr an berichtet. Ebenso schrieben Flute et al. (31) von einer Thromboserate an tiefen Beinvenenthrombosen von 20-30% der Operierten, welche bei älteren Patienten noch höher

liege. Hör und Pabst stellten 1977 (56) das Alter als größten Risikofaktor für eine postoperative Thromboembolie dar; bei über 40jährigen sei die Häufigkeit an tiefen Beinvenenthrombosen 2,48 mal höher gewesen als bei jüngeren Patienten.

Dagegen beobachteten Sharnoff et al. (109) 1960 keinen Einfluß des Alters auf das Gerinnungssystem während der Operation und im postoperativen Verlauf. Auch Ygge (128) stellte 1970 keinen Zusammenhang fest.

5. Darstellung der eigenen Ergebnisse und Vergleich mit dem aus der Literatur entwickelten Bild

Bei eigenen Untersuchungen wurde das Patientengut nach aus der Literatur entnommenen Gesichtspunkten (siehe Methodik) in zwei Kollektive mit einem Alter über und unter 46 Jahre unterteilt. In beiden Gruppen war das postoperative Verhalten der Fibrinogenkonzentration prinzipiell das gleiche wie bei den Patientinnen mit einer oralen Antikoagulantientherapie vom dritten postoperativen Tag ab. Bei den Patientinnen älter als 46 Jahre kam es am Operationstag (Meßwert ein bis zwei Stunden nach dem Ende der Operation) zu einem Abfall des Fibrinogenspiegels um 21,91% und am zweiten postoperativen Tag zu einem Anstieg auf um 63,56% über den präoperativen Stand erhöhte Werte. Bis zum vierten Tag nach der Operation stieg der Spiegel weiter an (76,38% Erhöhung über den präoperativen Wert) und vom sechsten Tag fielen die Werte zum 10. postoperativen Tag hin ab und lagen noch um 41,24% über dem Ausgangswert erhöht. Die Berechnung der Unterschiede der Mittelwerte (einfaktorielle Varianzanalyse) ergab eine Signifikanz auf dem 0,1% Niveau (Tabelle 1.1., 3., Tabelle 3.1.4.).

Bei den Patientinnen mit einem Alter unter 46 Jahren konnte ebenfalls ein deutlicher Unterschied der Fibrinogenkonzentrationen an den einzelnen Beobachtungstagen festgestellt werden ($p=0,001$, Tab. 1.1.3., Tab. 3.1.3.). Der Fibrinogenspiegel fiel zwar nur um 20,29% des präoperativen Ausgangswertes nach der Operation ab, der Vergleich zwischen den Mittelwerten beider Kollektive am Operationstag ergab aber keine Signifikanz auf einem bedeutenden Niveau (Tab. 3.2.2.); die beiden Patientinnenkollektive zeigten also gleiches Verhalten. Zum zweiten postoperativen Tag hin stieg der Fibrinogenspiegel der jüngeren Patientinnen um 81,85% über den präoperativen Wert an und zeigte am vierten postoperativen Tag gleiche Höhe, sodaß das Maximum in dieser Gruppe am dritten Tag nach der Operation gelegen haben mußte: Von da ab fiel der Fibrinogenspiegel beständig ab bis er am 10.Tag postoperativ noch bei 149,72% des präoperativen Ausgangswertes lag (Tab.1.1.3.). An allen Tagen ergab sich kein Unterschied im Verhalten des Fibrinogenspiegels gegenüber dem Kollektiv mit einem Alter über 46 Jahren (Tab.3.2.2.).

Die LFMKmg% fielen bei den älteren Patientinnen am Tag der Operation leicht um 11,22% ab und stiegen zum zweiten postoperativen Tag um 52,16% über den präoperativen Wert an, erreichten über den vierten Tag postoperativ mit einem weiteren Anstieg um 75,30% über den Ausgangswert das Maximum am sechsten postoperativen Tag mit 81,92% Steigerung und fielen zum achten Tag im postoperativen Verlauf verhältnismäßig stark auf 129,46% des präoperativen Ausgangswertes ab, um dann am 10.Tag nach der Operation auf 50,67% über den präoperativen Wert wieder anzusteigen. Alle LFMKmg%-Werte zeigten untereinander einen signifikanten Unterschied mit $p = 0,001$ (Tab.1.3.4. und Tab. 4.1.4.). Bei den jüngeren Patientinnen war der Verlauf, zunächst betrachtet, etwas unterschiedlich: Es

kam am Operationstag zu einem Absinken der LFMKmg% um 8,94% unter das präoperative Niveau. Zum zweiten Tag nach der Operation hin stieg der LFMK-Spiegel um 78,34% und am vierten Tag lag er um 123,22% über dem präoperativen Ausgangswert. Zum sechsten Tag hin sank die Konzentration auf 75,86% über den präoperativen Spiegel, stieg aber zum achten postoperativen Tag hin wieder auf um 85,03% erhöhte Werte an und blieb auch am 10. Tag post operationem in etwa gleich (+84,999%). Untereinander verglichen, zeigten alle Mittelwerte an den einzelnen Tagen einen signifikanten Unterschied auf dem 0,001% Niveau (Tab.1.3.3. und Tab.4.1.3.). Im Vergleich zwischen den Altersgruppen (Tab.4.2.2.) konnte kein Unterschied mit einer bedeutenden Signifikanz berechnet werden, sodaß an den einzelnen Beobachtungstagen die Mittelwerte der beiden Altersgruppen als zur gleichen Grundgesamtheit gehörig angesehen werden müssen.

Die Untersuchung ob bei den älteren Patienten an den Beobachtungstagen des postoperativen Verlaufes unterschiedliche LFMK%-Werte bestehen, zeigte nur am Tag der Operation eine Signifikanz auf dem 10%-Niveau (höhere Werte) und am achten postoperativen Tag eventuell auf dem 15% Niveau (tiefere Werte). Da Unterschiede sich definitionsgemäß erst bei $p=0,05$ darstellen, liegt ein Unterschied der LFMK% auf einem international anerkannten Niveau an jenen beiden Tagen des postoperativen Verlaufes nicht vor, es dürfte jedoch eine Tendenz zu erhöhten Werten gegenüber der präoperativen Situation angezeigt werden. An den übrigen Tagen lagen die LFMK% im Bereich des präoperativen Ausgangswertes (Tab. 2.1.5. und Tab. 1.2.4.).

Bei den jüngeren operierten Frauen ergab sich am Operationstag (3,8545) beim Vergleich mit dem präoperativen

Wert (3,2733) eine Signifikanz nur auf dem 25% Niveau, was bedeutet, daß die LFMK% sich durch den Einfluß der Operation zumindest in den ersten ein bis zwei Stunden nach OP-Ende nicht verändert haben. Während am zweiten postoperativen Tag (3,3432) kein Unterschied zum präoperativen Wert erkennbar war, zeigte sich am vierten postoperativen Tag eine Signifikanz auf dem 5% Niveau (4,1565). Am sechsten (3,6554) und achten Tag (3,7458) nach der Operation ergab sich kein signifikanter Unterschied und beim Wert des 10. postoperativen Tages eine Signifikanz auf dem 2,5% Niveau im Vergleich mit dem präoperativen Ausgangswert (Tab.1.2.3. und Tab. 2.1.4.). Werden die Mittelwerte der beiden Altersgruppen miteinander verglichen, zeigt sich in keinem Fall ein signifikanter Unterschied mit $p=0,05$. Die präoperativen Werte zeigen eventuell einen Unterschied mit einer Signifikanz auf dem 15% Niveau und deuten eine Tendenz zu höheren Ausgangswerten der LFMK% bei den älteren Patientinnen an (Tab. 2.2.2.). Zwischen den beiden Altersgruppen konnte im postoperativen Verhalten des Fibrinogen- und LFMK-Spiegels kein Unterschied festgestellt werden. Die LFMK% zeigten nur präoperativ eventuell eine Tendenz zu höheren Ausgangswerten bei älteren Patientinnen, im postoperativen Verlauf dagegen verhielten sich die Werte in beiden Gruppen gleichermaßen: Die Gerinnung zeigt postoperativ keine altersbedingten Unterschiede.

Damit befindet sich die eigene Beobachtung in einem offensichtlichen Widerspruch zu bisherigen Untersuchungen über die Thrombosehäufigkeit bei älteren Menschen; wenn auch bei verschiedenen Literaturquellen nicht operative Fälle beobachtet wurden, müßte der Literatur entsprechend eine erhöhte Ausgangslage der Parameterwerte

präoperativ und eine stärkere Steigerung der Gerinnungsaktivität nach der Operation bei den älteren Patienten zu erwarten sein. Die Tendenz zu erhöhten LFMK%-Werten als Zeichen einer stärkeren Gerinnung bei den älteren Patientinnen präoperativ kann als Übereinstimmung mit dem Schrifttum aufgefaßt werden. Der gleiche postoperative Verlauf bei beiden Altersgruppen steht jedoch hierzu in deutlichem Widerspruch. Neben der Fragestellung, in wie weit das Alter einer Patientin den postoperativen Verlauf der Gerinnung mit beeinflussen könne, besteht das Problem, ob die Blutgerinnung bei unterschiedlichen Operationsmethoden in verschiedenem Ausmaß verändert werde. Ryan (101) stellte bei der Anwendung des β -naphtol-Alkohol-Testes zur Erfassung des "Fibrinogen B" fest, daß dieser um so positiver ausfiel, je schwerer die Operation war. Bei einer Gegenüberstellung von Gastrektomie, Lobektomie und abdomino-sacraler Rectumamputation zeigte Wulf in einer graphischen Darstellung deutliche Unterschiede in der Steigerung der Gerinnung je nach Schweregrad der Operation (127). Dies stimmt überein mit den Untersuchungen von Hartenbach (55) und mit den Überlegungen von de Takats (116), wonach eingreifendere Operationen eine verstärkte Streßsituation bedingen und zu einer gesteigerten Gerinnung führen. Kakkar et al. konnten 1970 (64) eine Abhängigkeit der Thrombosehäufigkeit der tiefen Beinvenen von der Schwere einer Operation feststellen: Bei kleinen Eingriffen lag die Rate bei 25% der Operierten und bei großen Operationen bei 33,1%, der Unterschied war allerdings nur bei $p=0,15$ signifikant. Außerdem ist es von entscheidender Bedeutung, ob eine histologisch benigne oder maligne Erkrankung vorliegt, denn bei Malignität entwickelten sich 40,6%, bei benignen Krankheiten nur 26,3% an tiefen Beinvenenthrombosen ($p=0,04$).

Schon 1946 berichtete von Kaulla (66) über eine auffallend deutlichere Thrombosehäufigkeit bei Operationen im Bauchraum. Zukschwerdt (130) schrieb von großer Thrombosebelastung nach Bauchoperationen, insbesondere bei Eingriffen an Organen des Unterbauches (Tab.I, S.22 bei 130). Flute et al. (31) stellten 1972 Untersuchungen über die Blutgerinnung bei Patienten mit und ohne Laparatomie an und berichtete von einem stärkeren Fibrinogenanstieg, einem stärkeren Thrombozytenabfall und einer mehr erhöhten Thrombozytenadhäsivität, sowie von einer länger anhaltenden Erhöhung des Spiegels an FDP und einer im postoperativen Verlauf länger bestehen bleibenden verlängerten Lysiszeit. Bei Laparatomien reagiert der Organismus mit einer ausgeprägteren Reaktion als bei Eingriffen ohne Laparatomie (Hernioraphie, ablatio mammae, Biopsien) mit einer Signifikanz bei $p=0,05$ bis $0,001$. Friend et al. (32) gaben bei der statistischen Auswertung von abdominalen und vaginalen Operationsmethoden eine Häufigkeit von 23,7% an tiefen Beinvenenthrombosen bei abdominalen Operationen gegenüber 9% bei vaginalen an und Wille (125) beschrieb eine um so stärkere Verkürzung der r-Zeit im Thrombelastogramm, je schwerer die Operation gewesen sei, wobei er unter der Schwere einer Operation deren Dauer und Ausdehnung beschrieb. Insbesondere stellte er eine Abhängigkeit von der Eröffnung des Bauchraumes fest (Abb 7, S.348). Bei gynäkologischen Eingriffen fand er die geringsten Veränderungen bei Abrasionen; stärkere r-Zeit Verkürzungen zeigten sich bei vaginalen Totalexstirpationen und die stärksten Veränderungen überhaupt bei Laparatomien. Hier muß angeführt werden, daß Wille eine Beeinflussung des Gerinnungssystems nicht nur durch die Einwirkung des operativen Eingriffs alleine, sondern entschieden auch durch die Narkose vermutet. Gerade bei der früher öfter angewandten Äthernarkose stellte er eine starke r-Zeit Verkürzung fest;

hier sei auch K.H.Müller erwähnt (93), der im Zusammenhang mit Äthernarkosen von gleichen Erfahrungen berichtet.

Einige Autoren, so Sharnoff et al. 1960 (109) und Ygge 1970 (128) konnten keinen Zusammenhang zwischen Operationsart, -dauer oder -ausdehnung und der Reaktion des Gerinnungssystems feststellen.

Nach eigenen Untersuchungen zeigten die Patientinnen mit abdominaler Hysterektomie am Tag der Operation einen Abfall der Fibrinogenkonzentration um 27,87% und zum zweiten Tag nach der Operation hin einen Anstieg auf um 68,82% über der präoperativen Konzentration liegende Werte. Am vierten postoperativen Tag wurde mit einer Erhöhung um 84,12% das Maximum erreicht und die Werte fielen auf einen noch um 68,22% erhöhten Fibrinogenspiegel am sechsten postoperativen Tag ab. Über den achten postoperativen Tag mit einer Erhöhung der Fibrinogenkonzentration auf 64,75% über den Ausgangswert fiel der Spiegel auf um 44,51% erhöhte Werte am 10. postoperativen Tag ab (Tab. 1.1.6.). Insgesamt unterscheiden sich die Fibrinogenkonzentrationen an den einzelnen Tagen signifikant auf dem 0,1% Niveau ($p=0,001$, Tab. 3.1.6.). Bei den Patientinnen mit vaginaler Hysterektomie fiel die Fibrinogenkonzentration am Operationstag etwa ein bis zwei Stunden nach dem Ende der Operation auf einen um 21,31% verminderten Spiegel des präoperativen Wertes ab. Am zweiten postoperativen Tag wurde ein um 77,23% erhöhter Wert beobachtet, am vierten Tag nach der Operation lag der Fibrinogenspiegel noch um 72,96% über dem präoperativen Ausgangswert, so daß wahrscheinlich am dritten postoperativen Tag mit einer maximalen Fibrinogenkonzentration gerechnet werden muß. Von da ab fielen die Werte über um 50,88% am sechsten und um 52,53% am achten postoperativen Tag auf noch

um 52,37% erhöhte Werte am 10. Tag nach der Operation ab. Unter sich betrachtet unterschieden sich alle Fibrinogenkonzentrationen signifikant auf dem 0,1% Niveau ($p=0,001$) (siehe Tab. 1.1.5. und Tab. 3.1.5.).

Im Vergleich der beiden Patientinnenkollektive mit vaginaler und abdominaler Uterusexstirpation ergab sich kein Unterschied beim präoperativen Ausgangswert des Fibrinogen-Spiegels, ebenso auch nicht ein bis zwei Stunden nach dem Ende der Operation und am zweiten postoperativen Tag. Am vierten Tag nach der Operation stellte sich ein auf dem 5% Niveau signifikant höherer Fibrinogenspiegel bei mit abdominaler Hysterektomie behandelten Patientinnen dar. Dieses Signifikanzniveau wurde am sechsten postoperativen Tag nur knapp verfehlt ($F_{krit} p=0,05=4,6$, $F=4,336$) und auch am achten postoperativen Tag lagen die Werte bei den abdominalen Hysterektomierten noch mit einer Signifikanz auf dem 10% Niveau erhöht, was eine Tendenz zu erhöhten Fibrinogenspiegeln anzeigt. Erst am 10. postoperativen Tag waren bei einem F-Wert von 0,1923 die Mittelwerte der beiden Kollektive als zur gleichen Grundgesamtheit gehörig zu betrachten, es bestand kein Unterschied mehr (Tab.3.2.3.). Insgesamt zeigten die Patientinnen mit der Eröffnung der Bauchhöhle einen stärkeren Anstieg der Fibrinogenkonzentration gegen die Mitte der ersten postoperativen Woche, der bis zum Anfang der zweiten postoperativen Woche anhielt.

Die LFMKmg% fielen bei den Patientinnen mit abdominaler Hysterektomie ein bis zwei Stunden nach dem Ende der Operation stark ab (30,71% des Ausgangswertes). Zum zweiten postoperativen Tag hin stiegen sie stark an (48,16% des präoperativen Wertes) und lagen am vierten postoperativen Tag um 90,89% über dem präoperativen Vergleichswert.

Von da ab fielen sie langsam über 79,79% Erhöhung am sechsten und um 69,25% erhöhte Werte am achten Tag nach der Operation leicht ab. Am 10. postoperativen Tag stiegen sie jedoch wieder auf 77,55% über den präoperativen Ausgangswert an (Tab. 1.3.6.). Untereinander betrachtet, zeigten alle Mittelwerte des LFMK-Spiegels an den Beobachtungstagen einen signifikanten Unterschied bei $p=0,001$ (Tab. 4.1.6.).

Etwas anders verhielten sich die LFMKmg%-Werte bei den Patientinnen mit vaginaler Hysterektomie. Am Tag der Operation lagen sie um 5,34% über dem präoperativen Ausgangswert und am zweiten postoperativen Tag stiegen sie auf einen um 67,81% erhöhten Spiegel, der sich zum vierten Tag nach der Operation noch auf eine um 116,47% über dem präoperativen Wert liegende LFMK-Konzentration steigerte. Am sechsten Tag war der LFMK-Spiegel auf eine Erhöhung von 58,48% abgefallen und am achten Tag nach der Operation auf eine Erhöhung um 67,43% wieder angestiegen; am 10. postoperativen Tag lag der LFMKmg%wert geringfügig über dem Vorwert (+68,83% über dem präoperativen Stand) (Tab. 1.3.5.).

Im Vergleich untereinander zeigten die Werte an den einzelnen Beobachtungstagen einen signifikanten Unterschied mit $p=0,001$ (Tab. 4.1.5.).

Vergleicht man die LFMKmg%-Werte in den beiden nach Operationsmethoden unterteilten Gruppen, besteht bei den präoperativen Ausgangswerten kein Unterschied. Am Tag der Operation dagegen ist eine Signifikanz auf dem 10% Niveau festzustellen, was bedeutet, daß die Differenz eher als Tendenz zu unterschiedlichen Werten zu sehen ist.

Die Werte am Operationstag tendieren bei den Frauen mit vaginaler Hysterektomie zu höheren LFMKmg%-Spiegeln. Am zweiten und vierten Tag postoperativ unterscheiden sich die LFMKmg% beider Kollektive nicht voneinander. Die LFMK-Konzentrationen am sechsten postoperativen Tag zeigen ebenfalls keine Signifikanz auf dem 5% Niveau, sondern nur bei $p=0,1$ und deuten eine Tendenz zu erhöhten Werten bei den Patientinnen mit abdominaler Uterusexstirpation an. Für den achten und zehnten Tag nach der Operation lassen sich wiederum keine signifikanten Unterschiede der Mittelwerte der beiden Patientinnengruppen berechnen (Tab. 4.2.3.).

Die LFMK% fallen zunächst am Tag der Operation bei der Gruppe der abdominalen Hysterektomie geringfügig um 2,09% ab, gemessen am präoperativen Wert; es besteht aber keine Signifikanz, die Werte gehören zur Streubreite der LFMK%.

Ein weiterer Abfall entwickelt sich zum zweiten postoperativen Tag hin mit einem um 10,83% des präoperativen Ausgangswertes erniedrigten LFMK%; eine Signifikanz gegenüber dem präoperativen Wert besteht lediglich auf dem 10% Niveau, womit eine Tendenz zu einem unter dem Ausgangswert liegenden LFMK% angedeutet ist. Am vierten Tag nach der Operation steigen zwar die LFMK% um 4,595% gegenüber dem präoperativen Stand an; da sich keine Signifikanz berechnen läßt, gehören beide Werte zur gleichen Grundgesamtheit und stellen nur Streuwerte dar. Ein weiterer Anstieg fand zum sechsten und ein Abfall zum achten Tag postoperativ hin statt, jedesmal ohne signifikante Unterschiede zum postoperativen Ausgangswert. Eine deutliche Erhöhung der LFMK% um 22,23% über den präoperativen Vergleichswert konnte am 10. postoperativen Tag mit einer Signifikanz auf dem 0,5% Niveau ($p=0,005$) abgesichert werden (Tab.2.1.7. und Tab. 1.2.6.).

In der Gruppe der vaginalen Hysterektomien stieg ein bis zwei Stunden nach dem Ende der Operation der LFMK%-Wert um 43,51% gegen den präoperativen Ausgangswert an; dieser Unterschied konnte auf dem 0,5% Niveau signifikant berechnet werden. Zum zweiten postoperativen Tag hin fiel der Wert fast auf präoperatives Niveau ab und unterschied sich auch statistisch nicht von diesem. Der erneute Anstieg am vierten postoperativen Tag auf 23,01% über dem präoperativen Vergleichswert hatte eine Signifikanz auf dem 5% Niveau. Die weiteren, am sechsten Tag zunächst um 10,05% abgefallenen und am achten und zehnten Tag nach der Operation wieder auf 16,88% über den Vergleichswert vor der Operation angestiegenen Werte zeigten keine signifikanten Unterschiede (Tab.1.2.5. und Tab. 2.1.6.).

Beim Vergleich zwischen den beiden Kollektiven der Operationsmethoden stellte sich nur am Operationstag ein auf dem 10% Niveau signifikanter Unterschied dar, der eine Tendenz zu höheren Werten bei den Frauen mit vaginaler Hysterektomie andeutete (Tab.2.2.3.). An den übrigen Tagen des postoperativen Verlaufes bestehen keine Unterschiede. Die Gerinnung dürfte durch die Operationseinwirkung bei den vaginalen Hysterektomien mehr als bei den abdominalen gesteigert sein. Dies widerspricht den bisherigen Vorstellungen von der schonenderen Methode der vaginalen Hysterektomie. Im Gegensatz zu der kaum voneinander unterschiedlichen Gerinnungsaktivität beider Gruppen zeigt sich am vierten postoperativen Tag ein signifikant ($p=0,05$) stärkerer Anstieg der Fibrinogenkonzentrationen bei abdominalen Hysterektomien, der bis zum achten Tag nach der Operation angedeutet, anhält. Die LFMKmg%-Werte liegen zunächst einmal kurz nach dem Ende der Operation bei der vaginalen Operationsmethode angedeutet höher; im weiteren

postoperativen Verlauf besteht bei den abdominalen Hysterektomien eine Tendenz zu höheren Werten (6.Tag postoperativ).

Durch den erhöhten LFMKmg%-Wert kurze Zeit nach der Operation wird bei den Patientinnen mit vaginaler Hysterektomie eine gegenüber den abdominal Hysterektomierten stärkere Fibrinmonomerbildung angedeutet. Die Tendenz zu einem gegenüber der abdominalen Vergleichsgruppe erhöhten Anteil der LFMK an der Gerinnungssubstanz ($p=0,1$) deutet in die gleiche Richtung. Trotz eines verstärkten Verbrauches an Fibrinogen bleibt dessen Konzentration auch bei der vaginalen Vergleichsgruppe auf gleichem Niveau. Mit einem erhöhten LFMK% ist jedoch die Gefahr einer Polymerisation bei den vaginalen Hysterektomien größer als bei den abdominalen.

Im weiteren postoperativen Verlauf besteht zunächst bis zum zweiten Tag nach der Operation einschließlich kein Unterschied zwischen beiden Kollektiven. Gegen Mitte der ersten postoperativen Woche (4.Tag po.) bis zur Mitte der zweiten Woche nach der Operation liegt der Fibrinogenspiegel bei den abdominalen Hysterektomien höher und am 6. postoperativen Tag besteht eine vorübergehende Tendenz zu einem höheren LFMK-Spiegel (s.o.) bei nicht unterschiedlichen LFMK%. Somit neigen die Patientinnen mit abdominaler Uterusexstirpation zwar zu einer stärkeren Reaktion gegen Ende der ersten und zu Anfang der zweiten postoperativen Woche, bilden aber keine biochemischen Anzeichen einer vermehrten Thrombosegefahr aus.

Es muß erwähnt werden, daß die vaginalen Hysterektomien zur Hälfte zusätzliche operative Eingriffe hatten, die in einer Sitzung mitausgeführt wurden (meistens Scheidenpla-

stiken, siehe Tab. B, Abschnitt II). Dazu ist aber zuzufügen, daß bei den meisten abdominalen Uterusexstirpationen eine zusätzliche Adnektomie angeschlossen wurde und ebenfalls, wenn auch seltener, Scheiden- und Beckenbodenkorrekturen. Zusätzlich geht in diese Gruppe eine WERTHEIM'SCHE Operation mit ein (Tab. B, Abschnitt II). Die die Hauptoperation in den Auswirkungen auf das Gerinnungssystem addierend belastenden Nebeneingriffe kommen also auf beiden Seiten im gleichen Ausmaß vor.

Die eigenen Untersuchungen stehen im Gegensatz zur allgemein geäußerten und durch Untersuchungen belegten Ansicht in der Literatur, bei Operationen mit einer Eröffnung des Bauchraumes sei eine mehr gesteigerte Gerinnung zu erwarten als bei anderen Operationsmethoden. Auf dem gynäkologischen Sektor, dem direkt nur die Ergebnisse von Wille (125) von 1960 entsprechen, zeigten die vaginalen Hysterektomien im Gegensatz zu Wille und der allgemeinen Auffassung, diese Operationsmethode sei schonender, kurze Zeit nach der Operation eine Tendenz zu höheren LFMK%-Werten und damit zu einer größeren Thrombosegefahr als via Vagina vorgenommene Totalexstirpationen. Im weiteren postoperativen Verlauf zeigten die Parameter bei beiden Methoden gleiches Verhalten, was die Gefahr einer Thrombose angeht.

Zur Thromboseprophylaxe im postoperativen Verlauf sind alle Patientinnen ohne Kontraindikationen mit einem oralen Antikoagulantium auf der Marcumarbasis vom Abend des dritten postoperativen Tages ab behandelt worden, auch wenn sie schon in den ersten Tagen nach dem Eingriff Dextraninfusionen erhielten (siehe Methodik). Die Wirkungsweise der Cumarine mit der kompetitiven Hemmung bei der

Synthese der von der Mitwirkung des Vitamin K abhängigen Gerinnungsfaktoren ist bekannt, ebenso die Latenzzeit von bis zu 36 Stunden bis zur faßbaren Wirkung des Antikoagulantiums.

Während Pflug (97) 1965 noch von "bescheidenen positiven Resultaten" bei der Anwendung nach Operationen spricht, berichtet im gleichen Jahr Zuckschwerdt über schon vorher veröffentlichte Ergebnisse von Matis (130); demnach wurden letale Embolien um 83,5%, Embolien insgesamt um 75,5% und das Auftreten von Thrombosen um 86% gesenkt. Eine Untersuchung über die Manifestation von Thrombosen und Embolien während oder nach Antikoagulantientherapie anhand von Sektionsbefunden ergab (1955-1960): Während der Therapie mit einem Quick $< 30\%$ in 1 und $> 30\%$ in 8, nach der Therapie in 24 Fällen. Vinazzer (120) empfahl zu der allgemein anerkannten antithrombotischen Therapie durch baldiges Aufstehen eine zusätzliche Antikoagulantientherapie; er fand bei dieser kombinierten Behandlung einen Rückgang der Thrombosehäufigkeit um 87,5%.

Die Wirkungsweise des Dextran beruht auf mehreren Angriffspunkten: Durch den kolloidosmotischen Druck hält es Flüssigkeit in den Blutgefäßen und sorgt somit für einen ausreichenden Blutstrom auch in den kleinen Gefäßen - damit wird die Thromboseentstehung zumindest von der Mikrozirkulation her verhindert. Als weitere eine Thrombose erschwerende Wirkung wird die Ummantelung der Thrombozyten und anderer Blutzellen und die Auskleidung der Gefäßwände mit Partikeln gleicher elektrischer Ladung angesehen, denn die Dextranmoleküle sollen sich wie Pfähle senkrecht zur Oberfläche der Zellen anordnen. Durch gleiche elektrische Ladung mit folgender Abstoßung der Partikel untereinander bleiben die Blutzellen eher in Suspen-

sion und haften nur schwer an der Gefäßwand, es wird zugleich die Abgabe von Phospholipid durch die Thrombozyten gehemmt (121, 120, 67). Nach Wallenbeck und Tangen soll in Gegenwart von Dextran ein atypisches Fibrin entstehen, welches leichter durch Plasmineinwirkung abgebaut werden kann als das gewöhnliche Fibrinnetz. Diese Wirkung konnte auch durch andere makromolekulare Substanzen, die zum Teil als Plasmaexpander Verwendung finden, erreicht werden.

Vinazzer (121) konnte 1969 postoperativ bei gynäkologischen Fällen zeigen, daß der partielle Verbrauch an Gerinnungssubstanzen (Fakt.I,V,VII) unter der Operation ausblieb wie auch deren Anstieg im postoperativen Verlauf; es lagen lediglich Schwankungen im Normbereich vor. Die von Vinazzer gemessenen Werte verschiedener Gerinnungsteste lagen im Normbereich.

Flute et al.(31) fanden 1972 bei einem Vergleich von Operierten ohne und mit Dextraninfusionen in etwa gleiches Verhalten, die Fibrinogenkonzentration betreffend. Die Plättchenadhäsivität war stets bei der mit Dextran behandelten Gruppe vermindert, insbesondere am dritten postoperativen Tag($p=0,0005$). Die Lysiszeit zeigte bei beiden Gruppen gleiches Verhalten, außer daß am zweiten Tag nach der Operation bei den "Dextran-Patienten" eine Verlängerung auffiel ($p=0,05$); rein graphisch dargestellt, lag zum gleichen Zeitpunkt der FDP-Spiegel tiefer.

Nach der im ganzen positiv beurteilten Therapie mit Dextran und oralen Antikoagulantien sind die Ergebnisse der eigenen Untersuchungen teilweise unterschiedlich. Bei den Patientinnen ohne orales Antikoagulantium ergab sich folgendes Bild (Dextran wurde in den ersten drei Tagen gegeben): Die Mittelwerte der Fibrinogenkonzentrationen

zeigten an den einzelnen Beobachtungstagen auf dem 0,1% Niveau ($p=0,001$) signifikante Unterschiede untereinander. Es kam ebenfalls eine bis zwei Stunden postoperativ zu einem Abfall des Fibrinogenspiegels (-13,48%) und zum zweiten Tag nach der Operation zu einem starken Anstieg (+51,82) gegenüber präoperativen Werten. Es erfolgte eine langsame Erhöhung (+57,92%) am vierten und weiterhin (+61,28%) am sechsten Tag nach der Operation. Zum achten postoperativen Tag hin fiel der Fibrinogenspiegel wieder ab (+48,22%). Damit stimmten der postoperative Verbrauch und überschießende Anstieg mit dem in der Literatur beschriebenen Verhalten überein (Tab.1.1.1.).

Gegenüber der beobachteten Gruppe der Frauen mit oraler Antikoagulantientherapie vom dritten postoperativen Tag ab war an den ersten drei Tagen des postoperativen Verlaufes kein anderes Verhalten zu erwarten, da die Therapie nicht unterschiedlich war. Die Mittelwerte unterschieden sich jedoch am sechsten Tag nach der Operation, denn das Maximum lag bei den Frauen ohne orale Antikoagulantientherapie am sechsten oder siebten postoperativen Tag, bei der Gruppe mit oraler Antikoagulantientherapie dagegen um den dritten/vierten Tag.

Bei der Betrachtung der Unterschiede an einzelnen Beobachtungstagen in der einen oder anderen Gruppe mit einfaktorieller Varianzanalyse ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen (Tab. 3.2.1.), sodaß die unterschiedlichen Werte als Streubreite ein und derselben Grundgesamtheit aufzufassen sind.

Die Konzentrationen der löslichen Fibrinmonomerkom-

plexe (LFMKmg%) ließen bei Patientinnen ohne orales Antikoagulantium an den einzelnen Beobachtungstagen unterschiedliche Mittelwerte erkennen: Am Tag der Operation stieg der Spiegel um 3,91% über präoperative Werte an und lag am zweiten postoperativen Tag bei um 57,68% erhöhten, am vierten Tag bei um 70,21%, am sechsten Tag bei um 107,97% über den präoperativen Ausgangsspiegel angestiegenen Werten. Zum achten postoperativen Tag hin fiel der Mittelwert wieder auf eine noch um 88,30% erhöhte Konzentration ab (Tab. 1.3.1.). Die Mittelwerte hatten, untereinander betrachtet, signifikante Unterschiede auf dem 0,1% Niveau (Tab. 4.1.1.). Wie schon bei den Mittelwerten der Fibrinogenkonzentration zeichnet sich auch hier ein Maximum am sechsten/siebten Tag post operationem ab, was gegenüber der Gruppe mit oraler Antikoagulantientherapie vom dritten postoperativen Tag an eine zeitliche Verschiebung um zwei Tage bedeutet. Die auf den Verbrauch an Gerinnungssubstanzen am Tag der Operation sich entwickelnde Neuproduktion scheint ihren Höhepunkt etwas später als bei Patientinnen mit oraler Antikoagulantientherapie zu erreichen.

Bei der Berechnung der Unterschiede zwischen beiden Gruppen mit der einfaktoriellen Varianzanalyse ergaben sich aber keine Signifikanzen auf dem 5% Niveau; es müssen daher die auf den ersten Blick hin unterschiedlichen Mittelwerte als Streuwerte ein und derselben Grundgesamtheit angesehen werden. Am achten postoperativen Tag wird eine Tendenz zu höheren Werten bei den Patientinnen ohne Antikoagulantium sichtbar ($p=0,1$). Nachdem die Konzentrationen des Fibrinogen und der LFMK innerhalb der Gruppe unterschiedlich und im Vergleich zur Gruppe mit oraler Antikoagulantientherapie nicht unterschiedlich waren, wäre noch

das Verhalten des Parameters, der als aussagekräftig über den Zustand der Blutgerinnung angesehen wird, zu untersuchen. Die LFMK%, der Anteil der löslichen Fibrinmonomerkomplexe an der Gerinnungssubstanz (Fibrinogen, Fibrin und Komplexe) stiegen kurz nach der Operation stark an von 3,0825% auf 3,68% (+19,38%) und fielen am zweiten postoperativen Tag auf 3,1056% (+0,75%) zurück. Am vierten Tag nach der Operation lag der Wert bei 3,3122% (+7,45%) und am sechsten Tag bei 3,6867% (+19,604%), am achten postoperativen Tag bei 3,8456% (+24,76%) (Tab.1.2.1.). Die Berechnung der Unterschiede ergab keine Signifikanz auf dem 5% Niveau, am achten postoperativen Tag wurde das 10% Niveau knapp verfehlt (F bei $p=0,1=3,07$, berechneter F-Wert = 2,92); es zeigte sich hier eine Tendenz zu über den präoperativen Wert angestiegenen LFMK%. Betrachtet man die Varianzverhältnisse der Vergleiche präoperativer Wert-Ergebnisse an den einzelnen Tagen untereinander, fällt mit $F=2,47$ am Operationstag ein relativ großer Wert auf (F bei $p=0,1=3,07$), es dürfte eine Tendenz zu gegenüber präoperativ erhöhten LFMK% bestehen und damit zu erhöhter Gerinnungstendenz. Bei stark abgefallener Fibrinogenkonzentration ist der LFMK-Gehalt laut Signifikanzberechnung sogar angestiegen; dies bedeutet einen Verbrauch von Fibrinogen zur Fibrinbildung und Bildung von löslichem Fibrin in Komplexform mit Fibrinogen. Am zweiten postoperativen Tag hingegen liegt der F-Wert bei 0,004: Die Gerinnungstätigkeit ist auf den präoperativen Stand zurückgefallen. Trotz noch stark erhöhter Konzentration an löslichem Fibrin (LFMK) kommt es wegen des zugleich in großer Menge als "Lösungsmittel" angebotenen Fibrinogens nicht zu einer Steigerung der Gerinnung im Sinne einer Polymerisation des Fibrins. Die Gefahr einer Thromboseentstehung ist damit

am zweiten Tag nach der Operation geringer als wenige Stunden danach. Gegen den vierten postoperativen Tag steigt der F-Wert auf 0,456 an und erreicht am sechsten Tag $F = 2,08$ (F bei $p=0,1 = 3,07$). Vom vierten bis zum achten postoperativen Tag besteht somit eine Tendenz zu steigenden Unterschieden gegenüber dem präoperativen LFMK%-Wert; dies bedeutet eine steigende Wahrscheinlichkeit, daß eine Polymerisation und die Ausbildung einer Thrombose entstehen könnten.

Im Vergleich mit der Gruppe der Patientinnen mit einer oralen Antikoagulantientherapie vom dritten postoperativen Tag ab ergibt sich keine Signifikanz auf dem 5% Niveau. Präoperativ (Tab.2.2.1.) wird eine Signifikanz auf dem 10% Niveau nur knapp verfehlt (F bei $p = 0,1 = 2,88$, $F = 2,78$). Damit besteht bei Patientinnen mit einer oralen Antikoagulantientherapie präoperativ eine Tendenz zu höheren Werten. Dies liegt jedoch nicht in einer unterschiedlichen Behandlung begründet, denn zu diesem Zeitpunkt besteht noch kein Therapieunterschied, sondern müßte auf das Patientengut zurückzuführen sein.

Während am zweiten postoperativen Tag kein Unterschied zwischen den LFMK%-Werten beider Gruppen besteht, wird am vierten Tag nach der Operation eine Signifikanz bei 10% nicht allzu entfernt verfehlt (F bei $p=0,1 = 2,88$, $F = 2,49$): Die Werte bei den Patientinnen mit oraler Antikoagulantientherapie liegen höher. Damit zeigt sich bei dieser Gruppe eine mehr gesteigerte Gerinnung mit erhöhter Thromboseneigung.

Am sechsten und achten Tag postoperativ besteht wiederum kein Unterschied zwischen den beiden beobachteten Gruppen.

Im großen und ganzen zeigen die Patientinnen mit einer oralen Antikoagulantientherapie vom dritten postoperativen Tag an kein anderes Verhalten der Parameter der Blutgerinnung als jene ohne eine die Gerinnung beeinträchtigende Behandlung. Der Quickwert ist zwar deutlich gesenkt (siehe Fig.6), aber die LFMK%-Werte zeigen bei beiden Gruppen keine unterschiedlichen Werte. Auch das Verhalten des Fibrinogenspiegels ist nicht unterschiedlich; dies hatten 1972 Flute et al. (31) bei einer Dextranstudie beschrieben. Die LFMKmg% zeigen statistisch (Varianzanalyse) keine Abweichung von denen der Antikoagulantiengruppe. Die beiden unterschiedlich therapierten Gruppen zeigen somit im allgemeinen ein einander gleiches Verhalten, insbesondere in dem Abschnitt des postoperativen Verlaufes, wo die Wirkung der Antikoagulantien einsetzen sollte, nämlich vom fünften postoperativen Tag ab, wenn nach einer Latenzzeit von 24 bis 36 Stunden infolge der kompetitiven Hemmung des Vitamin K und der mit ihm verbundenen Stoffwechselvorgänge die vorhandenen Vorräte an in der Leber gebildeten Gerinnungsfaktoren aufgebraucht sind.

Das dem allgemeinen Tenor der Literatur widersprechende Ergebnis könnte vor allem auf die in den ersten postoperativen Tagen, einschließlich der Operation, durchgeführte Infusionstherapie mit Dextranlösungen zurückgeführt werden, welche nach Vinazzer (120,121) einen weitreichenden Einfluß auf die Blutgerinnung haben soll.

Um einen besseren Aufschluß über das Problem der Wirksamkeit der oralen Antikoagulantientherapie im postoperativen Verlauf zu erhalten, müßten weitere Untersuchungen angeschlossen werden.

6. Verhalten der Thrombozyten im postoperativen Verlauf

6.1. Der Literatur entsprechend

Auf das Verhalten der Thrombozyten soll an dieser Stelle nochmals gesondert eingegangen werden. In der Literatur gaben von Kaulla und Vock 1942 (65) einen Abfall direkt nach der Operation an, mit einem Anstieg über die Norm am vierten bis sechsten postoperativen Tag, bei gleichzeitiger Zunahme der Agglutination (66). Feruglio et al. (25) fanden am dritten postoperativen Tag einen Abfall der Thrombozytenzahl zwischen 20 bis 55% ($\bar{x}=45\%$) bei 11 von insgesamt 13 Patientinnen; bei zweien war keine signifikante Änderung vorhanden. Am siebten Tag nach der Operation dagegen stiegen die Zahlen auf 20 bis 55% an ($\bar{x}=33\%$) über den Ausgangswert (ebenfalls bei 11 von 13 Fällen). Auch Wille beschrieb einen Thrombozytenabfall postoperativ und einen Wiederanstieg zur Norm am siebten postoperativen Tag mit einem weiteren Ansteigen darüberhinaus (126); er berichtete über gleiche Beschreibungen in der Weltliteratur. Auch Ygge (128) fand bei eigenen Untersuchungen sofort postoperativ einen Abfall mit einem erneuten Anstieg ein bis zwei Wochen nach der Operation über den Ausgangswert, ebenfalls in Übereinstimmung mit der Literatur, in welcher in den ersten Tagen postoperativ von einem Absinken der Thrombozytenzahlen und einem Anstieg in der Spätphase mit Agglutinationszunahme berichtet wird. Ebenso beobachtet Letheby 1974 (79) ein Absinken zum zweiten Tag postoperativ hin und darauf folgend einen Anstieg, der am sechsten postoperativen Tag wieder präoperative Werte erreicht.

Flute et al. (31) schrieben von einem Anstieg der Thrombozyten kurze Zeit nach der Operation, jedoch manchmal direkt postoperativ auch vom Absinken mit dem Tiefstpunkt am zweiten postoperativen Tag. Am dritten bis vierten Tag nach der Operation wird der präoperative Ausgangswert wieder erreicht. Gegen den sechsten Tag postoperativ stiegen die Werte über die Norm hinaus. Die Adhäsivität steigt im postoperativen Verlauf an. Egeberg (22) beobachtete in vier Fällen einen Abfall der Thrombozyten in den ersten vier postoperativen Tagen, in zwei Fällen allerdings einen Anstieg gleich nach der Operation auf Werte über die Ausgangslage, in einem Fall trat keine Änderung ein. In der Literatur schrieben Hueck 1925, Warren 1953 und Pepper 1960 von einem Abfall der Thrombozyten in den ersten drei postoperativen Tagen und darauf folgend von einem Anstieg.

Sharnoff et al. (109) beobachteten bei der Operation einen deutlichen Anstieg bei 32 Patienten, dann einen Abfall und schließlich einen erneuten Anstieg der Thrombozyten. Hartenbach (55) fand 1956 bei 200 operierten Männern einen Anstieg der Thrombozyten sofort postoperativ auf 40 bis 50% des Ausgangswertes mit einem Maximum am ersten postoperativen Tag, danach einen langsamen Abfall bis zum vierten Tag postoperativ. Insgesamt läßt sich aus der Literatur ein Absinken der Thrombozyten am Tag der Operation und in den folgenden postoperativen Tagen erkennen mit einem Anstieg auf Ausgangswerte gegen den vierten Tag der Operation und ein Ansteigen über den präoperativen Stand hinaus am siebten Tag nach der Operation.

6.2. Eigene Beobachtungsergebnisse

Durch eigene Untersuchungen wurden die Ergebnisse der Literatur bestätigt. Bei den Patientinnen mit oraler Antikoagulantientherapie konnte am Tag der Operation, ein bis zwei Stunden nach der Operation, ein Absinken um 7,28% beobachtet werden. Gegen den zweiten postoperativen Tag stiegen die Thrombozytenzahlen wieder leicht an (5,11% unter dem präoperativen Ausgangswert). Am vierten postoperativen Tag wurden die Ausgangswerte wieder erreicht (+2,35%). Nach einer Erhöhung um 4,83% am sechsten und 16,08% am achten postoperativen Tag über dem Ausgangswert lag die Thrombozytenzahl am 10. postoperativen Tag um 16,36% über dem präoperativen Spiegel erhöht (Tab.1.4.2.). Untereinander zeigten die Mittelwerte an den einzelnen Tagen signifikante Unterschiede auf dem 5% Niveau.

Bei den Patientinnen unter 46 Jahren zeigte sich eine ähnliche Situation bei um 8,81% erniedrigten Werten am Tag der Operation und um 7,64% gesunkenen Thrombozytenzahlen am zweiten postoperativen Tag. Am vierten Tag nach der Operation lag der Wert gering über dem Ausgangswert (+2,74%) und am sechsten Tag bei einer Steigerung um 3,86%. Zum achten postoperativen Tag hin setzte ein starker Anstieg auf 18,19% und am zehnten Tag auf 19,77% über den präoperativen Ausgangswert ein (Tab.1.4.3.). Eine in der Gruppe durchgeführte Signifikanzberechnung ergab keine Signifikanz auf dem 5% Niveau. Bei einzelnen Vergleichen der Mittelwerte mit dem präoperativen Ausgangswert zeigte sich nur am 10. postoperativen Tag eine Signifikanz auf dem 10% Niveau, was eine Tendenz zu einem über dem präoperativen Ausgangswert liegenden Thrombozy-

tenwert entspricht (Tab. 5.1.3. und Tab.5.3.1.).

Die Patientinnen über dem 46. Lebensjahr zeigten ebenfalls einen ähnlichen postoperativen Verlauf: 6,17% Verminderung kurze Zeit nach der Operation, 0,89% Erniedrigung am zweiten postoperativen Tag, Steigerung um 1,91% am vierten Tag, um 4,32% am sechsten Tag, um 14,55% am achten Tag und 16,23% am 10. Tag nach der Operation. Die Signifikanzberechnung ergab jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Mittelwerten an den einzelnen Beobachtungstagen auf dem 5% Niveau (Tab. 1.4.4. und Tab. 5.1.4.).

Beim Vergleich der Mittelwerte der einzelnen Tage des postoperativen Verlaufs mit dem präoperativen Ausgangswert zeigte sich auf dem 10% Niveau am zehnten Tag postoperativ eine Signifikanz, was einer Tendenz zu erhöhten Thrombozytenzahlen am 10. postoperativen Tag entspricht (Tab. 5.3.2.).

Die Untersuchung der Thrombozytenzahlen bei den Patientinnen mit vaginaler Hysterektomie zeigte wie bei den anderen Kollektiven ein Absinken am Tag der Operation um 2,22%; der Ausgangswert wurde am zweiten postoperativen Tag erreicht (+0,79%) und am vierten Tag nach der Operation leicht überschritten (+1,37%). Am sechsten Tag postoperativ lag der Wert um 9,73% über dem Ausgangswert, am achten Tag um 18,62% und am 10.Tag nach der Operation um 53,63%. Wegen der teilweise breiten Streuung der Werte (hohe Standardabweichung) ergab sich kein signifikanter Unterschied der Mittelwerte an den Beobachtungstagen auf dem 5% Niveau (Tab.1.4.5. und Tab.5.1.5.). Am zehnten Tag nach der Operation zeigte sich beim Vergleich der Ein-

zelwerte mit dem präoperativen Ausgangswert eine Signifikanz fast auf dem 10% Niveau und somit eine Tendenz zu höheren Thrombozytenwerten als sie eingangs bestanden haben.

Die abdominale Hysterektomiegruppe zeigte am Tag der Operation ein Absinken der Thrombozytenwerte um 3,87% und am zweiten Tag nach der Operation um 0,96%. Am vierten Tag postoperativ stiegen die Werte auf 11,36% über den präoperativen Wert an, am sechsten Tag lag die Thrombozytenzahl leicht vermindert bei einer Steigerung von 10,53%, am achten Tag war sie wieder auf 33,43% über den Ausgangswert angestiegen und lag am zehnten postoperativen Tag noch um 23,97% über der präoperativen Thrombozytenzählung (Tab.1.4.6.). Die Mittelwerte zeigten im Vergleich zueinander eine Signifikanz auf dem 1% Niveau; damit wurden Unterschiede an den Beobachtungstagen bewiesen (Tab.5.1.6.).

Bei der vergleichenden Berechnung zwischen den Gruppen der vaginalen und abdominalen Operationsmethode ergab sich kein Unterschied, so daß das Verhalten der Thrombozytenzahl im postoperativen Verlauf in beiden Gruppen als gleich anzusehen ist (Tab.5.2.3.). Die Vergleiche bei den jüngeren und älteren Patientinnen ergaben ebenfalls keine Signifikanzen auf dem 5% Niveau, zeigten aber präoperativ einen auf dem 10% Niveau signifikanten Unterschied zwischen den Ausgangswerten mit höheren Thrombozytenzahlen bei den jüngeren Patientinnen. Auch am vierten Tag postoperativ lagen die Thrombozyten bei den jüngeren Patientinnen auf dem 10% Niveau signifikant höher. Am sechsten postoperativen Tag ergab sich ein auf dem 1% Niveau signifikanter Unterschied mit höheren Thrombozytenwerten bei den jüngeren

Patientinnen. Am achten und 10. postoperativen Tag zeigten die jüngeren Patientinnen eine Tendenz zu höheren Werten als die über 46jährigen mit einer Signifikanz auf dem 10% Niveau (Tab. 5.2.2.). Es zeigt sich bei den Berechnungen im allgemeinen ein Absinken der Thrombozytenzahlen ein bis zwei Stunden postoperativ; zwischen dem zweiten und vierten Tag nach der Operation zeigten sich signifikant erhöhte Werte auf dem Niveau $p=0,01$, $p=0,05$ und tendenzanzeigend $p=0,1$.

Im Vergleich der Gruppen untereinander zeigten die jüngeren Patientinnen (< 46 Jahre) eine teilweise signifikante und auch teilweise tendenziöse stärkere Bewegung der Thrombozytenzahlen im postoperativen Verlauf als die älteren Frauen (> 46 Jahre).

Bei der Betrachtung aller Gruppen fällt auch bei den Unterteilungen in Altersgruppen und nach der Operationsmethode eine teilweise signifikante, teilweise tendenziöse Erhöhung (10 oder 15% Niveau) der Thrombozyten zur Mitte der zweiten postoperativen Woche hin auf. Bei der Betrachtung aller Patienten mit einer oralen Antikoagulantientherapie und auch derjenigen ohne eine solche Maßnahme ergeben sich zusätzlich etwa zwei Stunden nach dem Ende der Operation signifikante, unter den präoperativen Stand abgesunkene, Thrombozytenwerte sowie eine signifikante Erhöhung am 10. postoperativen Tag.

Im Zusammenhang mit der Gerinnungsaktivität und der Möglichkeit einer Thrombose (LFMK%) gesehen, fällt auf, daß zu dem Zeitpunkt der Steigerung der Gerinnung am vierten postoperativen Tag die Thrombozyten den Ausgangswert erreichen und bei dem nochmaligen Anstieg der Gerinnung am

10. postoperativen Tag die Thrombozyten eine Tendenz zu über den präoperativen Ausgangswerten liegenden Zahlen zeigen. Ferner sind als Ausdruck des Thrombozytenverbrauchs unter der Operation die Blutplättchen ein bis zwei Stunden nach Ende des Eingriffes erniedrigt gegenüber dem präoperativen Wert. Somit würde bei der Operation eine in Richtung Verbrauchskoagulopathie weisende Gerinnungssteigerung stattfinden und an anderen (4. und 10. Tag) postoperativen Tagen die Gerinnung nicht zuletzt durch die starke Neuproduktion an Thrombozyten angeregt werden.

Einzuwenden ist allerdings, daß nach der Operation auch der Hämatokritwert abgefallen ist; er erreicht seinen Tiefstwert aber erst am sechsten Tag nach der Operation, zu einem Zeitpunkt also, an dem die Thrombozytenzahlen schon wieder im Steigen begriffen sind (Fig. 7). Die niedrigsten Thrombozytenzahlen finden sich jedoch bei nur wenig abgefallenem Hämatokritwert. Dazu soll noch einmal Vinazzer (121) erwähnt werden, der durch differenzierte Untersuchungen der Thrombozyten im Anschluß an einen partiellen Verbrauch von Gerinnungssubstanzen nachweisen konnte, daß in der Population der Blutplättchen die alten verschwunden und durch neue ersetzt waren.

6.3. Vergleich

Wie schon anfangs gesagt, stimmen die eigenen Ergebnisse mit den bei früheren Untersuchungen festgestellten Thrombozytenzahlen im postoperativen Verlauf überein. Über Ergebnisse bei verschiedenen Altersgruppen und Operationsmethoden liegen in der Literatur keine Angaben vor.

7. Äthanoltest

7.1. Wesen und Wirkungsweise des EGT

Als eine Labormethode zur Entdeckung von Fibrinmonomeren im Zuge einer gesteigerten Gerinnung wurde 1966 von H.C.Godal und U.Abildgaard (37) der "ethanol gelation test" eingeführt. Auf der Basis des von Cummine und Lyons (86) 1958 aufgestellten β -naphtol-Äthanol-Testes zeigt der EGT eine gegenüber einem unbehandelten Plasma in einem begrenzten Temperaturbereich (bis etwa 33°C) früher einsetzende Polymerisation in Form eines Gels. 1971 wiesen Godal et al. (38) anhand einer klinischen Studie an nicht ausgesuchten Patienten eine weitgehende Übereinstimmung von positiven Ergebnissen des EGT und im Verlauf der klinischen Diagnostik sich ergebenden Krankheitsbildern nach, die mit einer Steigerung der Gerinnung und partiellem Verbrauch an Gerinnungsfaktoren einhergehen. Sie beobachteten dabei auch positive Tests bei Hypercoagulabilität und nicht nur im Rahmen einer intravasalen Gerinnung. Eine Untersuchung von Gelen mittels quantitativer N-terminaler Aminosäurenanalyse ergab einen Mittelwert des Glycinanteils von 16,1 gegenüber 2,65 bei einer modifizierten Plasmafraktion I aus dem Plasma von Patienten mit einer diffusen intravasculären Gerinnung: Der Äthanol-Test weist im Plasma in Komplexform gelöstes Fibrin nach (39), welches in Fällen mit gesteigerter Gerinnung, aber nicht bei Gesunden auftritt. 1968 hatten Breen et al. (14) darauf hingewiesen, daß der Äthanol-Test zum Nachweis der im Zuge einer disseminierten intravasalen Gerinnung auftretenden massiven Gerinnungssteigerung mit Fibrinogenverbrauch zur Unterscheidung von Fibrinogenmangelerscheinungen anderer

Genese sei. Sie empfehlen den EGT als differential-diagnostischen Test bei Zuständen mit primärer und sekundärer Hypofibrinogenämie.

Die Wirkungsweise des Äthanoltestes wird von Wegrzniewicz et al. 1971 (122) mit dem Begriff "Paracoagulation" beschrieben. Derechin et al. hatten 1955 darunter eine nicht enzymatisch gesteuerte Polymerisation von Fibrinmonomeren zu Fibrin in Gelform verstanden. Nach Wegrzniewicz et al. (122) wirken die Chemikalien Protaminsulfat und Äthanol in gleicher Weise: M. Kopec et al. hatten 1962 (47) geschrieben, unter der Einwirkung von Protaminsulfat dissoziierten die löslichen Fibrinmonomerkomplexe und es entstünde freies Fibrinmonomer, welches daraufhin durch Aggregation Polymere in Form von Fibrinfäden bildete. Auch nach Stewart (113) bewirkt Äthanol eine Dissoziation von Fibrinmonomerkomplexen und Komplexen von fdp mit anderen Komplexpartnern mit nachfolgender Polymerisation der nun einzeln vorliegenden nach Brass (13) leicht polymerisierbaren Substanzen. Breen und Tullis (14) setzten 1968 als Wirkungsweise des EGT voraus, daß aus dem löslichen Fibrin durch Äthanol Fibrinmonomer freigesetzt und dadurch die Gelbildung gesteigert werde. Nach Brass et al. (13) kommt es bei freien Fibrinmonomeren zu einer schnell einsetzenden Polymerisation. Ebenso rechnen Gurewicz et al. 1974 (48) den Äthanoltest zu den mittels Paracoagulation wirkenden Labormethoden, wie auch Gerrits et al. (35) und Zielinsky et al. (129). Kierulf (69) vermutete als Wirkungsweise eine Paracoagulation mit nachfolgender Aggregation der Fibrinmonomere; da er bei weiteren Untersuchungen der durch den EGT gewonnen Gele in der PAA Gelelektrophorese langsamer als Fibrinogen wandernde Komponenten fand und bei der Elektrophorese mit Urea-Zugaben

diese verschwunden waren. Latallo et al. (78) sehen als Ursachen der Polymerisation des Fibrinmonomers eine Veränderung der dielektrischen Konstante des Wassers durch Äthanol, wodurch die Löslichkeit der Komplexe vermindert wird und diese ausfallen. Konttinen et al. (71) sprachen von einer Präzipitation von löslichen Komplexen durch Äthanol. Stewart (113) konnte durch elektronenmikroskopische Untersuchungen an Gelen des EGT eine Struktur wie beim in der Blutbahn entstandenen Fibrin nachweisen, wenn die Ausgangssubstanzen Fibrinopeptid A verloren hatten (Fibrin, X^O-Fragment, fdp und auch Y und D Fragmente).

Godal und Abildgaard (37) dachten wegen des relativ durchsichtigen Gels zu Beginn der Gelbildung an eine schnell ablaufende End-zu-End-Aneinanderlagerung der Fibrinmonomere im Gegensatz zu der großen optischen Dichte der Fällung von Fibrinogen durch Äthanol. Der eigentliche Vorgang war ihnen unbekannt. In den späteren Veröffentlichungen (39, 38) sind keine Angaben über die Wirkungsweise des Äthanol-Testes zu finden. Godal et al. (39) und Slaastad et al. (111) stellten fest, daß eine minimale Konzentration an Fibrinmonomerkomplexen für einen positiven Ausfall des Äthanoltestes vorhanden sein mußte; der Äthanoltest wurde daher von ihnen als eine spezielle Labormethode zur Entdeckung von löslichem Fibrin angesehen. Kierulf konnte 1973 und 1974 (69 u. 70) zeigen, daß im Gel des EGT Substanzen mit einem geradzahligen Vielfachen des Fibrinogenmolekulargewichtes auftraten und als endstellige Aminosäure Glycin in größerer Menge vorlag, dieses umso mehr, je höhermolekular die gefundenen Komplexe waren; als Bindung zwischen den Molekülen lagen Aggregationen und teilweise auch Quervernetzungen als γ - γ Dimere vor. Über die

Ergebnisse des Äthanoltestes sind unterschiedliche Angaben gemacht worden: Schon 1966 (37) stellten Godal und Abildgaard eine Abhängigkeit von höheren Fibrinogenkonzentrationen fest, bei denen der Test eine große Empfindlichkeit zeigte, also zumeist positiv ausfiel.

7.2. Ursachen für negative Äthanolteste bei DIC

1971 berichteten Godal et al. (39) von negativen Äthanoltesten bei disseminierter intravaskulärer Gerinnung, wenn die Konzentration des Fibrinogens sehr niedrig lag. Breen und Tullis (14) beobachteten ebenfalls, daß bei vier Patienten mit niedrigem Fibrinogenspiegel der Äthanoltest negativ blieb, trotz klinisch eindeutig gesteigerter Gerinnung.

Gerrits et al. (35) fanden ebenfalls negative Äthanolteste bei Fällen von disseminierter intravasculärer Gerinnung und diskutierten als Ursachen: a) starke Defibrinierung oder/und b) starke Fibrinolyse mit Abbau der Fibrinmonomere durch Plasmin.

Bei in vitro Versuchen mit verschiedenen Fibrinogenkonzentrationen beobachteten sie bei Spiegeln unter 20mg% negative Ergebnisse, und auch wenn trotz eines normalen Fibrinogenspiegels die Plasminaktivität gesteigert war. Bei starkem Fibrinogenverlust fehlt nach Ansicht von Gerrits et al. Fibrinmonomer, um im Falle einer Paracoagulation eine ausreichende Aggregation von Fibrin zu bilden, dies umso mehr, wenn zugleich eine starke Fibrinolyse abläuft, durch welche das Fibrinmonomer schnell abgebaut wird.

Allerdings gab Gurewich 1974 an (50), daß die löslichen Fibrinmonomerkomplexe zu wenig instabil gegenüber einer durch Gewebeaktivatoren induzierten Fibrinolyse seien, im Gegensatz zu den Ergebnissen von in vitro Versuchen mit Streptokinase-aktivierter Fibrinolyse von Konttinen et al. (72), nach denen Fibrinogen und die LFMK gerade bevorzugt durch Plasmin abgebaut werden sollen. Auch Sherman et al. (110) fanden einen bevorzugten Abbau von löslichen Fibrinmonomerkomplexen und in den Komplexen einen besonderen Abbau des Fibrins. Am schnellsten sei allein vorliegendes Fibrinmonomer vom RES beseitigt worden.

Zur weiteren Untersuchung der Abhängigkeit des Äthanoltestes von der Fibrinogenkonzentration und dem Spiegel des löslichen Fibrins beobachteten Slaastad et al. 1975 (111) das Verhalten des EGT. bei verschiedenen Konzentrationen an Fibrinogen und löslichem Fibrin. Sie sahen keine Gelbildung auch bei hohen Fibrinogenkonzentrationen, wenn lösliches Fibrin fehlte. Bis hinunter zu 500 bis 600 mg% konnte eine Gelbildung erreicht werden, wenn ein minimales Verhältnis an löslichem Fibrin/Fibrinogen bestand. Bei Unterschreitung der Grenzzone mußte der Fibrinanteil in dem Quotienten erhöht werden, um einen positiven EGT zu erhalten. Erst bei Fibrinogenkonzentrationen etwa unter 50 mg% blieb der Äthanoltest immer negativ, selbst bei mit löslichem Fibrin gesättigten Lösungen, wobei sichtbare Fibrinfäden als positives Ergebnis gewertet wurden.

Der Quotient lösliches Fibrin/Fibrinogen entspricht dem von Shainoff und Page (108) vorgeschlagenen Verhältnis Cryoprofibrin/Fibrinogen und dem von Graeff et al. zur Untersuchung der Gerinnungsaktivität angewendeten LFMK% (lösliche Fibrinmonomerkomplexe).

7.3. Eigene Beobachtungsergebnisse und Versuch deren Interpretation

Bei den eigenen Auswertungen der Äthanolteste im post-operativen Verlauf nach gynäkologischen Operationen wurde eine andere Einteilung des EGT. verwendet, als sie von Godal und Abildgaard 1966 angegeben worden war (siehe Methodik).

Es wurden die Ergebnisse von allen Patientinnen an den einzelnen Beobachtungstagen zusammengekommen und wegen der Eigenschaft des EGT. als Rangtest Kontingenzberechnungen angestellt. Bei der Berechnung der Mittelwerte erfolgte eine Unterteilung des Patientengutes in die weiter oben erwähnten einzelnen Gruppen (s.Methodik).

Die statistische Auswertung ergab eine Kontingenz bei den LFMKmg% mit einem $\chi^2=67,077338$ bei 15 Freiheitsgraden. Einen deutlicheren Zusammenhang zeigte der Äthanoltest mit dem Fibrinogenspiegel; $\chi^2=119,47342$ bei 12 Freiheitsgraden. Die Beziehung Äthanoltest zu den zusammen gefaßten Werten von Fibrinogenkonzentration und LFMKmg% ergab mit einem $\chi^2=153,3438$ bei 72 Freiheitsgraden einen erwarteten eindeutigen Zusammenhang, nachdem schon die einzelnen Komponenten Kontingenz gezeigt hatten.

Während zwischen den Äthanolteststrängen und den LFMK% keine Kontingenz berechnet werden konnte, zeigte die Zusammenfassung von Fibrinogenkonzentration und LFMK% eine eindeutige Beziehung mit einem $\chi^2=157,27551$ bei 72 Freiheitsgraden (Tab. 7.1. - 7.5.).

Dieses Ergebnis scheint allgemein mit den Beobachtungen von Slaastad et al. (111) übereinzustimmen: Das Ergebnis des Äthanoltestes wird von den Komponenten Fibrinogenkonzentration und lösliches Fibrin/Fibrinogen sowie dem Gehalt des Plasmas an löslichem Fibrin bestimmt.

Bei dem Kollektiv der Patientinnen mit oraler Antikoagulantientherapie vom dritten postoperativen Tag ab fiel der Rang des Äthanoltestes von 0,26 vor der Operation auf 0 ein bis zwei Stunden nach dem Ende der Operation. Das Ergebnis eines negativen EGT. zu einem nach den LFMK% als Phase einer stark gesteigerten Gerinnung (s.oben) zu beurteilenden Zeitabschnittes ist überraschend (Tab.1.5.2.). Eine Erklärung dafür könnte durch den signifikanten Abfall des Fibrinogenspiegels unter der Operation beim gleichzeitigen Absinken der LFMK-Konzentration gegeben werden. Nach den eigenen Berechnungen bestand ein direkter Zusammenhang des Äthanolrangtestes mit den Konzentrationen von Fibrinogen und LFMK.

Der signifikante Anstieg der LFMK% über das präoperative Niveau nach der Operation steht jedoch im Widerspruch zum negativen Äthanoltest. Zwischen den EGT. Rängen und den LFMK% konnte keine Kontingenz berechnet werden, wohl aber, wenn die Fibrinogenkonzentration mit den LFMK% zusammen gegenüber dem EGT. betrachtet werden. In diesem Fall wirken Fibrinogen und LFMK% gemeinsam; durch den Abfall der Fibrinogenkonzentration um 21,75% kommt es offenbar trotz einer Erhöhung der LFMK% nicht zu einem ausreichenden Schwellenwert im Zusammenwirken beider Komponenten. Der Anteil der einzelnen Faktoren an der Gesamtwirkung bleibt dabei offen. Diese Erklärung steht jedoch im Widerspruch zu den Ergebnissen von Slaastad et al.,

Godal et al. und Gerrits et al., wonach negative Äthanolteste erst bei bedeutend niedrigeren Fibrinogenkonzentrationen auftreten (50mg%, 111; 20mg%, 35). Ferner kann in diesem Fall auch die Erklärung von Gerrits et al. (35) nicht weiterhelfen, für einen negativen Äthanoltest bei enorm gesteigerter Gerinnung sei eine ebenfalls gesteigerte Fibrinolyse verantwortlich zu machen, welche die für den EGT nötigen Fibrinmonomere in einem solchen Ausmaß beseitigen würde, daß der Test nicht mehr positiv sein könne. Die kurze Zeit nach der Operation signifikant angestiegenen LFMK%, Anteil der Fibrinmonomerkomplexe an der Gesamtgerinnungssubstanz, sprechen gegen einen solchen Verlust.

Am zweiten Tag nach der Operation kommt es zu einem bedeutenden Anstieg des Äthanolrangtestes von 0 nach der Operation auf 1,52, zwischen einfach und zweifach positiv im Mittelwert liegend. Auch hier besteht ein deutlicher Unterschied zu der mit den LFMK% ermittelten Gerinnungstätigkeit (s.oben), welche am zweiten postoperativen Tag deutlich gegenüber dem Stand sofort nach der Operation erniedrigt ist. Der deutliche Anstieg des Äthanoltestes stimmt mit dem von verschiedenen Autoren angegebenen Verhalten des EGT. bei hohen Fibrinogenkonzentrationen überein, zumal die LFMKmg% auch deutlich erhöht sind und der den Forschungen von Slaastad et al. (111) entsprechende Minimalwert des Verhältnisses lösliches Fibrin/Fibrinogen (LFMK%) nicht unterschritten werden dürfte, wenn auch der LFMK%-Wert auf dem 10% Niveau signifikant unter dem präoperativen Ausgangswert liegt und somit eine Tendenz zu einem erniedrigten Spiegel zeigte. Im Gegensatz zur präoperativen Situation ist aber die Fibrinogenkonzentration stark angestiegen; nach Godal et al. (37,39) wird bei hohen

Fibrinogenkonzentrationen der Äthanoltest leicht positiv. Nach Slaastad et al. (111) kann bei erhöhtem Fibrinogenspiegel und vermindertem Quotienten lösliches Fibrin/Fibrinogen der EGT. positiv bleiben, da offenbar ein annähernd konstantes Produkt aus beiden als "Schwellenwert" eines positiven Äthanoltestes ausschlaggebend ist.

Wenn sich auch die Ergebnisse der eigenen Untersuchungen mit der Statistik und der Literatur erklären lassen, bleibt die Frage nach der Aussagekraft eines positiven Äthanoltestes bei mit anderen Labormethoden festgestellter verminderter Thrombosegefahr.

Der Rang des Äthanoltestes steigt am vierten postoperativen Tag weiter auf 1,64 an (Tab.1.5.2.), liegt also zwischen einfach und zweifach positiv im Mittel. Dieser Anstieg stimmt sowohl mit den signifikant erhöhten LFMKmg% als auch dem signifikant angestiegenen Fibrinogenspiegel überein, da nach eigenen Untersuchungen zwischen diesen Parametern und dem Äthanoltest ein Zusammenhang besteht.

Der Literatur von Godal et al. und Slaastad et al. zufolge ist ein positiver EGT. bei hohen Fibrinogenkonzentrationen leicht möglich. Auch eine Erhöhung des löslichen Fibrins im von Slaastad et al. angegebenen Quotienten führt zu einem positiven Äthanoltest, sofern der Fibrinogenspiegel nicht zu tief abgesunken ist (50mg%).

Der positive Ausfall des EGT. am vierten postoperativen Tag kann nach eigenen Untersuchungen nicht auf eine LFMK% Erhöhung alleine zurückgeführt werden, da keine Kontinuität zwischen dem Äthanoltest und den LFMK% berechnet

werden konnte: Die Übereinstimmung zwischen LFMK% und Äthanoltestergebnis ist zufällig und auf die gleichzeitige Erhöhung von Fibrinogenkonzentration und der LFMK% zurückzuführen (Tab 7.4.).

Am sechsten postoperativen Tag sinkt der Rang des EGT. auf 1,20 ab, er ist im Durchschnitt noch gut einfach positiv. Es kommt zu einem Rückgang der Fibrinogenkonzentration gegenüber maximalen Werten am vierten Tag nach der Operation und die LFMK% fallen zu dem präoperativen Stand hin ab. Mit den eigenen Kontingenzberechnungen ist das Absinken des Äthanoltestranges durch die Abnahme der Fibrinogen- und LFMK-Konzentration erklärbar. Der gemeinsame Rückgang des Fibrinogenspiegels und der LFMK% entsprechen ebenfalls dem verminderten Rang des EGT. (Tab.7.4.).

Gegenüber der Literatur besteht kein Widerspruch, da nach dem Schaubild in der Veröffentlichung von Slaastad et al. der "Schwellenwert" für einen positiven EGT. überschritten sein muß. Mit über dem präoperativen Niveau liegenden Parametern dürfte diese Forderung erfüllt sein.

Der Äthanoltest am achten postoperativen Tag sinkt weiter auf 0,76 ab und zeigt damit durchschnittlich schwach positive bis negative Testergebnisse. Diese Entwicklung entspricht dem Abfall der Fibrinogenkonzentration um 5,5% und der LFMKmg% um 28,3% gegenüber dem sechsten postoperativen Tag. Die LFMK% bewegen sich auf dem präoperativen Niveau. Es besteht eine Übereinstimmung mit den Kontingenzberechnungen und der Literatur ähnlich dem vorangegangenen Beobachtungstag.

Am zehnten Tag nach der Operation erfolgt ein geringer Anstieg des Ranges auf 0,81. Verglichen mit den stark angestiegenen und auf dem 5% Niveau signifikanten LFMK% gegenüber dem präoperativen Ausgangswert unterscheiden sich hier, ähnlich wie ein bis zwei Stunden nach dem Ende der Operation, das Ergebnis des Äthanoltestes und der Parameter zur Beurteilung der Gerinnung: Bei einer deutlichen Steigerung der Gerinnung ist der Äthanoltest schwach positiv.

Durch noch gegenüber dem präoperativen Zustand erhöhte Fibrinogen- und LFMK-Konzentrationen (LFMKmg%) ist eine Erhöhung des EGT-Ranges zu verstehen, ebenfalls wegen der gegenüber präoperativen Werten gemeinsamen Erhöhung von Fibrinogenkonzentration und LFMK%. Gegenüber dem vierten postoperativen Tag sind außer den auf dem gleichen Niveau signifikanten LFMK% die anderen Werte gefallen. Es scheint hier, wie auch an anderen Tagen, unter anderem eine starke Abhängigkeit des Äthanoltestes vom Fibrinogenspiegel vorzuliegen.

Aus den erwähnten Ergebnissen folgt, daß der Äthanoltest von Godal und Abildgaard in seiner weiter abgestuften Einteilung, wie er im Gerinnungslabor der I. Universitätsfrauenklinik in München ausgeführt wird, nicht zur Beurteilung des Gerinnungszustandes herangezogen werden kann. Der Anteil der LFMK an der Gerinnungssubstanz und damit die Aussage über die Möglichkeit einer Thromboseentwicklung wird nicht durch den Rang des Äthanoltestes angegeben. Eine Interpretation des EGT. in der oben beschriebenen Form läßt, nach eigenen Versuchen und Berechnungen zu urteilen, nur Aussagen über das Zusammenwirken von Fibrinogenkonzentrationen und LFMK% zu, wobei der Einfluß der

einzelnen Faktoren unklar bleibt, insbesondere der zur Beurteilung der "Gesamtbilanz" im bilanzierten System der Blutgerinnung herangezogene Parameter "lösliche Fibrinmonomerkomplexe"/ Fibrinogen (LFMK%). In diesem Sinn zeigt der Äthanoltest gerade an Tagen mit gesteigerter Gerinnung nur wenig erhöhte Ränge (außer am vierten postoperativen Tag), es entsteht eine Diskrepanz Äthanoltest - LFMK%.

Durch die starke Bewegung des Ranges des Äthanoltestes mit dem Fibrinogenspiegel scheint sich zudem ein besonderer Einfluß der Fibrinogenkonzentration auf das Ergebnis des EGT- auszudrücken:

	präop.	OP	2po	4po	6po	8po	10po
EGT	0,26	0	1,52	1,64	1,2	0,76	0,81
Fibri- nogen	100%	-21,75%	+72,06%	+77,92%	+57,52%	+51,99%	+45,07%

Damit stimmen die eigenen Befunde mit den von Godal et al. verschiedentlich angeführten Äußerungen überein: Der EGT. zeige vor allem bei hohen Fibrinogenwerten leicht ein positives Ergebnis. Der Äthanoltest hängt, wie Slaastad et al. (111) 1975 beschrieben haben, von der Fibrinogenkonzentration und den LFMK% ab, jedoch besteht der Verdacht, daß der Fibrinogenspiegel eine nicht zu unterschätzende Rolle spielt.

Entsprechend der signifikanten Kontingenzberechnung ($p=0,001$) besteht ebenfalls ein direkter Zusammenhang zwischen der Konzentration des löslichen Fibrins im Plasma (LFMKmg%) und dem Ergebnis des Äthanoltestes: Nicht abzuweisen ist, außer von der biochemischen auch von der statistischen Seite her gesehen, die Bedeutung der löslichen Fibrinmonomerkomplexe (=lösli.Fibrin), wenn auch die Fibrinogenkonzentration mit einer noch höheren Signifikanz einen starken Einfluß ausübt.

Breen und Tullis (14) hatten 1968 eine Abhängigkeit der Gelbildung von der Konzentration an löslichem Fibrin beobachtet. Den Einfluß der Fibrinogenkonzentration und der LFMKmg% (=lösli.Fibrin) auf den Äthanoltest zeigt die Arbeit von Zielinsky et al. 1976 (129): Bei gleichbleibender Menge an löslichem Fibrin und unterschiedlichen Fibrinogenkonzentrationen kommt es bei niedrigem Spiegel an löslichem Fibrin schon unterhalb von 800 mg% Fibrinogen zu negativen Äthanoltesten, bei vierfach höherem LFMK-Spiegel jedoch war der EGT. noch bei 50mg% Fibrinogenspiegel positiv. Bei gleichbleibenden Fibrinogenkonzentrationen fiel der Äthanoltest um so deutlicher positiv aus, je größer der Gehalt an löslichem Fibrin war und bei niedrigen Konzentrationen an Fibrinogen und löslichem Fibrin wurde der EGT. negativ. Auffällig war bei Zielinsky et al. das Auftreten von positiven Äthanoltesten bei höheren Fibrinogenkonzentrationen (600,700, 800mg%) ohne Anwesenheit von löslichem Fibrin.

Um die eigenen Beobachtungen weiter zu untersuchen, wurden nach den Kriterien der Ergebnisse des Protaminsulfat-testes die Versuchsergebnisse in positive und negative Befunde unterteilt, wobei als positiv Gelbildung und Bildung von Fibrinfäden galt, wie auch bei Zielinsky et al.(129). Es zeigten sich die gleichen Ergebnisse wie schon bei der vorher genannten Einteilung: Bei der Kontingenzberechnung zwischen dem Äthanoltest und den LFMK% konnte wiederum keine Beziehung entdeckt werden. Dagegen wurde zwischen den EGT und der Fibrinogenkonzentration ein signifikanter Zusammenhang ($p < 0,001$) festgestellt, ebenso bei den LFMKmg% ($p < 0,001$).

Die Kontingenz EGT. - Fibrinogen mit LFMK% war ebenfalls hochsignifikant ($p < 0,001$). Werden die strengen Richtlinien der Originalmethode nach Godal und Abildgaard (37) angewendet, zeigt sich ein ähnliches Ergebnis wie bei Hafter et al. (52); von etwa 220 durchgeführten Äthanoltesten (Hafter et al.: 68 Äthanolteste) war lediglich ein einziger mit Gelbildung positiv, alle anderen blieben bei "klassischer Beurteilung" negativ. 58 Teste zeigten Fibrinfäden (Hafter et al.: 12 mit Fibrinfäden) und dichte Schollen (Hafter et al.: 28 mit Flockenbildung), zusammen 26,363% des Gesamtmaterials, und der Rest feine Granulation bzw. keine Reaktion. Im Zusammenhang der Diskrepanz zwischen dem Ergebnis des Äthanoltestes und den LFMK% muß noch kurz auf eine Arbeit von Kuhn et al. (37) eingegangen werden, in welcher bei einer Untersuchung an Patientinnen mit gynäkologischen, malignen Tumoren in fortgeschrittenem Stadium eine Übereinstimmung von beiden Parametern EGT. und LFMK% gefunden wurde.

Nach eigenen Beobachtungen und statistischer Auswertung des Untersuchungsmaterials von Patientinnen mit gynäkologischen Operationen bei zumeist benignen Tumoren oder nicht neoplastischen Krankheitsbildern und nur wenigen malignen Neoplasmen, deren Trägerinnen sich in einem guten Allgemeinzustand befanden, konnte kein solcher Zusammenhang festgestellt werden. In der oben angeführten Veröffentlichung wurden keine Angaben über das Verhalten der Fibrinogenkonzentrationen und der LFMKmg% im Verlauf des Krankheitsgeschehens gemacht; nach den bisherigen Erfahrungen in der Medizin ist eine stark gesteigerte Gerinnung bei diesen Grunderkrankungen jedoch zu erwarten mit einem hohen Spiegel an löslichem Fibrin und an Fibrino-

gen. Bei an den Beobachtungstagen wahrscheinlich stets erhöhten Spiegeln wäre ein vorwiegend positiver Ausfall des Äthanoltestes denkbar.

Die Untersuchungen im Verlauf von gynäkologischen Operationen bei im Verhältnis leicht erkrankten Patientinnen ergab dagegen schwankende Fibrinogenspiegel, die zum Teil schwach signifikant ($p=0,1$) unter dem präoperativen Ausgangswert lagen, und ebenso schwankende Spiegel an löslichem Fibrin (LFMKmg%) bei teilweise (gerade am Tag der Operation) gegenläufigen LFMK%-Werten.

Die Abhängigkeit des Äthanoltestes von der Plasmakonzentration an LFMK (lösliches Fibrin) und Fibrinogen könnte zieht man den wahrscheinlichen Verlauf der Parameter bei fortgeschrittenen malignen Erkrankungen und den ermittelten Verlauf bei gynäkologischen Operationen in Betracht, den Unterschied erklären.

V. Zusammenfassung

Die von vielen Autoren gestellte Aufgabe, einen Test zur Entdeckung von Thrombosen zu entwickeln, konnte auch bei den vorliegenden Untersuchungen des postoperativen Verlaufes bei gynäkologischen Fällen nicht gelöst werden. Zur Entdeckung von Thrombosen, insbesondere der wegen der Emboliegefahr sehr bedeutenden der unteren Extremitäten, empfehlen sich andere Untersuchungsmethoden wie zum Beispiel Plethysmographie,¹²⁵-J Fibrinogen scanning u.a..

Bei der Frage nach der Möglichkeit einer Thrombosebildung im Verlauf einer Hypercoagulabilität konnte mit der Gelfiltration des vorher aus dem Plasma ausgefallenen Gerinnungsmaterials entsprechend den Vorstellungen von Fletcher und Alkjaersig ein Zusammenhang zwischen auftretenden Stoffwechselprodukten der Blutgerinnung und der Thrombosegefahr gezeigt werden.

Der auf Überlegungen von Shainoff und Page zurückgehende Quotient lösliche Fibrinmonomerkomplexe (LFMK)/Fibrinogen + LFMK(= LFMK%) gibt die Möglichkeit einer Thromboseentwicklung wieder, wie der Vergleich mit der durch die Synopsis vieler anderer Laboruntersuchungen sich ergebenden Situation der Blutgerinnung im postoperativen Verlauf und der Vergleich mit den Thrombosestatistiken ergeben hat.

Die labormäßige Aufarbeitung der Blutproben ist zur Zeit noch sehr aufwendig und zeitraubend und daher nur bedingt für Routineuntersuchungen einzusetzen.

Es müßte in der Folgezeit an einer Verkürzung und Verein-

fachung der Handhabungen gearbeitet werden, um eine wirkungsvolle Verlaufskontrolle in vielen klinischen Fällen, die eine Überwachung der Blutgerinnung fordern, zu erhalten.

Literaturverzeichnis

1. ABILDGAARD, U., "N-terminal analysis during coagulation of purified human fibrinogen, fraction I and plasma" Scand. J.Clin. and Lab. Invest.17, 1965, pp 529-536
2. ALEXANDER, B., "What we must know of coagulation and hemostasis" in "Current Concepts of Coagulation and Hemostasis", F.K.Schattauer Verlag Stuttgart 1971
3. ANDERSSON, L., J.M.NILSSON, B. OLOW, " Fibrinolytic activity in man during surgery", Thromb. Diath. haemorrh.7, 1962, pp 391
4. ATKINS, P., L.A. HAWKINS, "The relationship of fibrinogen to postoperative venous thrombosis of the legs", Surgery, Gynecology, Obstetrics 128, 1969, pp 818-822
5. BARTHELS, M., H.POLIWODA, "Gerinnungsanalysen" Georg Thieme Verlag Stuttgart 1975
6. BEGEMANN, H., H.G. HARWERTH, "Praktische Hämatologie", Georg Thieme Verlag Stuttgart 1977
7. BEGEMANN, H., RASTETTER, KABOTH, Hämatologie Georg Thieme Verlag Stuttgart 1975
8. BENEKE, G., "Alter und Blutgerinnung" XII. Hamburger Symposium über Blutgerinnung, F.K.Schattauer Verlag Stuttgart, New York 1970, pp 9

9. BLOMBÄCK, B., BLOMBÄCK M., "Purification of human and bovine fibrinogen", Arkiv för kemi 10, 1956/57, pp 419-443
10. BLOMBÄCK, B., YAMASHINA, J., "On the N-terminal amino acids in fibrinogen and fibrin" Arkiv för kemi 12, 1958, pp 299-319
11. BLOMBÄCK, B., "N-terminal disulphide knot of human fibrinogen", Brit. J. Haematol. 17, 1969, pp 145-157
12. BOYD, T.H., STONER, G.E., "Observations on late stages of fibrinogen polymerization in human plasma", Thromb. Res. 3, 1973, pp 209-217
13. BRASS, E.P., FORMAN, W.B., EDWARDS, R.V., LINDAN, O., "Fibrin Formation: The role of the fibrinogen-fibrin in Monomer-Complex", Thromb. Haemost. 36, 1976, pp 37-47
14. BREEN, F.A., TULLIS, J.L., "Ethanol gelation: A rapid screening test for intravascular coagulation", Am. Int. Med. 69, 1968, pp 1197-1205
15. CAMPBELL, R.C., in Übersetzung von P. IHM "Statist. Methoden für Biologie und Medizin" Georg Thieme Verlag Stuttgart 1971
16. DAVIES, J.W., FORSBERG, K., LILJEDAHN, S.O., MARTENSSON, O., REIZENSTEIN, P., "The effect of anticoagulants on postoperative fibrinogen metabolism", Acta med. Scand. 194, 1973, pp 277-283

17. DEUTSCH, E., "Blutgerinnung und Operation", Urban und Schwarzenberg München-Berlin-Wien 1973
18. DICK, W., "Thrombose und Embolie" in "Intra- und postoperative Zwischenfälle" Hrsg. G.Brandt, H. Kunze, R. Nissen, Band I S. 169 ff Georg Thieme Verlag Stuttgart 1967
19. EDER, M., GEDICK, P., "Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie" Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New-York 1974
20. EDSALL, J.T., GILBERT, G.A., SCHERAGA, H.A., "The non-clotting component of the human plasma fraction I-1 ("cold insoluble globulin"), J.Am.Chem. Soc. 77, 1955, pp 157-161
21. EGBRING, R., KOLLEWE, J., "Transglutaminase Aktivität (FXIII) des thrombozytenarmen und thrombozytenreichen Plasmas bei Patienten im hohen Lebensalter." Symposium Alter und Blutgerinnung F.K. Schattauer Verlag Stuttgart 1970
22. EGEBERG, O., "Changes in the coagulation system following major surgical operations", Acta Med. Scand. 171, 1962, pp 679-685
23. FEARNLY, G.R., "Fibrinolyse" in "Recent Advances in Blood Coagulation" Poller, Churchill Ltd. London 1969

24. FEISSLY, R., LÜDIN, H., "Microscopie par contrastes de phases" *Révue d'Hémat.* 4, 1949, pp 481
25. FERUGLIO, G., SANDBERG, H., BELLET, S., "Post-operative changes in blood coagulation in elderly patients", *Am. J. Cardiology* 5, 1960, pp 447-482
26. FLETCHER, A.P., ALKJAERSIG, N., "Characterization of plasma fibrinogen in hypercoagulable thrombotic states", *J. Lab. Clin. Med.* 74, 1969, pp 873
27. FLETCHER, A.P., ALKJAERSIG, N., "Blood Hypercoagulability, Intravascular Coagulation and Thrombosis: New Diagnostic Concepts." *Immunological Mechanismus in Blood Coagulation, Thrombosis and Hemostasis* F.K. Schattauer Verlag Stuttgart - New York 1971, pp 389
28. FLETCHER, A.P., ALKJAERSIG, N., O'BRIEN, J., "Fibrinogen-Fibrin Degradation Products and Venous Thromboembolism" in "Thromboembolism: Diagnosis and Treatment" Churchill-Livingstone Edinburgh and London 1972
29. FLETCHER, A.P., ALKJAERSIG, N., "Laboratory Diagnosis of intravascular coagulation" in "Recent Advances in Thrombosis", Churchill-Livingstone, London Edinburgh 1973, pp 87-111
30. FLUTE, P.T., PATH, M.C., "Fibrinolysis in relation to thrombosis" *Ann. Roy. Coll. Surg. Engl.* 36, 1965, pp 225

31. FLUTE, P.T., KAKKAR, V.V., RENNEY, J.T.G., NICOLAIDES A.N. "The Blood and Venous Thromboembolism" Churchill-Livingstone, London Edinburgh 1972 pp 2
32. FRIEND, J.R., KAKKAR, V.V., "Deep Vein Thrombosis in Obstetrics and Gynecology" in "Thromboembolism: Diagnosis and Treatment" Churchill-Livingstone, London Edinburgh 1972
33. FRIGOLETTO, F.D., TULLIS, J.L., REID, D.E., HINNAN, J. "Hypercoagulability in the dysmature syndrome" Am.J.Obstet. Gynec. 111, 1971 pp 867-873
34. GARDIKAS, C., TSAKAYANNIS, E., THOMOPOULOS, D., "Postoperative changes in the results of coagulation tests" Acta haematolog. 21, 1959 pp 129-138
35. GERRITS, W.B., PRAKKE, VAN DER MEER, J., VREEKEN, J., "Causes of a negative ethanol gelation test in diffuse intravascular coagulation" Thromb. Diath.haemorrh. 31, 1974 pp 299
36. GODAL, H.C., "Quantitative and Qualitative Changes in Fibrinogen Following Major Surgical Operations" Acta Med. Scand. 171, 1962 pp 687-693
37. GODAL, H.C., ABILDGAARD, U., "Gelation of soluble Fibrin in Plasma by Ethanol", Scand.J.of Haemat. 3, 1966 pp 342-350
38. GODAL, H.C., ABILDGAARD, U., KIERULF, P., "The ethanol test - an indicator for fibrinemia", Coagulation 3, 1971, pp 343-345

39. GODAL, H.C., ABILDGAARD, U., KIERULF, P., "Ethanol Gelation and Fibrin Monomers in Plasma"
Scand. J. Haematol. Suppl. 13/14, 1971 pp 189-191
40. GORMSEN, J., HAXHOLDT, B.F.L., "Operative and post-operative changes in blood coagulation", Acta Chir. Scand. 121, 1961 pp 373-383
41. GORMSEN, J., "Thrombelastography and Hypercoagulability", Acta Med. Scand. 170 fasc. 3, 1961, pp 313-318
42. GRAEFF, H., von HUGO, R., HAFTER, R., "In vivo Formation of soluble Fibrin Monomer Complexes in Human Plasma", Thromb. Research 3, 1973, pp 465-476
43. GRAEFF, H., von HUGO, R., KUHN, W., SCHOLZ, H., ERNST, A., GASTROPH, R., "Fibrinogen Derivates with a higher Molecular Weight than that of the Parent Molecule in Cord Vein Plasma of Newborn", Klin. Wschr. 51., 1973, pp 695-698
44. GRAEFF, H., ERNST, E., BOCAZ, J.A., von HUGO, R., HAFTER, R., "Evaluation of Hypercoagulability in Septic Abortion", Haemost. 5, 1976, pp 285-294
45. GROSS-SCHÜLMERISCH, Lehrbuch der Inneren Medizin "Hämorrhagische Diathesen" von E. DEUTSCH, F.K. Schattauer-Verlag Stuttgart - New York 1976
46. GRUBER, U.F. et al, "Prophylaxe der postoperativen Embolie", Münch. Med. Wschr. 119, 1977, S. 58

47. GUREWICH,V., "New Laboratory Tests for the Diagnosis of Venous Thromboemolism", in "Thromboemolism: Diagnosis and Treatment"; Churchill-Livingstone, Edinburgh-London 1972
48. GUREWICH,V., NOWAK,A., LIPINSKA,J., LIPINSKI,B., "The Resistance of Soluble Derivatives of Fibrinogen and the Sensitivity of Its Insoluble Forms to Fibrinolytic Degradation in Blood." Thromb. Diath. haemorrh..32, 1974, pp 582
49. GUREWICH,V., WETMORE,R., NOWAK,A., LIPINSKI,B., "The fate of soluble fibrin monomer in relation to intravascular fibrin formation and degradation in rabbits", Blood 44, 1974, pp 723-733
50. GUREWICH,V., "Causes of a negative ethanol gelation test in diffuse intravascular coagulation" Thromb.Diath.Haemorrh. 32, 1974, pp 243
51. GUREWICH,V., LIPINSKI,B., HYDE,C., "The effect of the Fibrinogen concentration and the leucocyte count on intravascular fibrin deposition from soluble fibrin monomer complexes (SFMC)", Thromb. Haemost. 36, 1976, pp 605-613
52. HAFTER,R., SCHNEEBAUER,T., TAFEL,K., ERNST,E., GRAEFF, H., "Bestimmung von löslichen Fibrinmonomerkomplexen zur Erfassung der Hypercoagulabilität in der Schwangerschaft und unter der Geburt" Geburtshilfe und Frauenheilk. 35 Nr.7, 1975 S.518-525

53. HAFTER,R., GRAEFF,H., "Molecular Aspects of Defibrination in a Reptilase Treatet Case of "Dead Fetus Syndrome", Thromb. Res.7, 1975, pp 391-399
54. HAFTER,R., GRAEFF,H., "Estimation of soluble fibrin monomer complexes by agarose gel filtration" Progr.Chem.Fibrinolysis and Thromb.2, 1976, pp 137-149
55. HARTENBACH,W., "Untersuchungen über das Reaktionsvermögen des Organismus vor und nach einer operativen Belastung", Teil I: Der operat. Streß und seine Auswirkung, Münch.Med.Wschr. 13, 1956, S.433-438
56. HÖR,G., PABST,H.W., "Postoperative Thromboseprophylaxe - Ist dieser Weg konkurrenzlos", Medical Tribune 24, 1977 S.41
57. VON HUGO,R., GRAEFF,H., "Formation of soluble Fibrin Monomer Complexes in Human Plasma", Thromb. Res.3, 1973, pp 183-190
58. VON HUGO,R., GRAEFF,H., "Fibrinogen Derivates with a higher Molecular Weight than that of the Parent Molecule in Cord Vein Plasma of Newborns II. Further Characterization from Pooled Plasma" Klin.Wschr.51, 1973, pp 699-702
59. VON HUGO,R., GRAEFF,H., "Fibrin-i Degradation Products with a Molecular Weight higher than that of Fibrinogen", Thromb. Diath. Haemorrh. 29, 1973 pp 123-129

60. VON HUGO,R., HAFTER,R., STEMBERGER,A., GRAEFF,H.,
"Soluble Fibrin Monomer Complexes Demonstrated
by Agarose Gel Filtration and by Adsorption
on Insolubilized Fibrinogen", Thromb. Diath.
Haemorrh.34. 1975, pp 216-222
61. JAENECKE,J., "Antikoagulantien- und Fibrinolyse-
therapie", 2. Aufl. G.Thieme Verlag Suttgart
1976
62. JAKOBSEN,E., LY,B., KIERULF,P., "Incorporation of
Fibrinogen into soluble fibrin complexes",
Thromb. Res.4, 1974, pp 499-507
63. JACOBSEN,C.D., SOUTHERS,N.J., "Ethanol Gelation and
Protamine Sulfate Test-Comparison and Criti-
que" Thromb. Diath. Haemorrh.29, 1973, pp 130-134
64. KAKKAR,V.V., HOWE,C.T., NICOLAIDES,A.N., GRENNEY,
J.T., CLARKE,M.B., "Deep Vein Thrombosis of
the Leg - Is there a "High Risk" group?"
Am. J. Surg. 120, 1970, pp 527-530
65. VON KAULLA,K.N., VOCK,R., "Zur Frage der postopera-
tiven Gerinnungsbeschleunigung", Dt.Zschr.Chir.
256, 1942, S.74 ff
66. VON KAULLA,K.N., "Moderne Thrombosebekämpfung", Vor-
träge aus der prakt. Chirurgie Heft 29/1946,
S. 13 ff
67. KAZMIER,F.J., "Antithrombotic Therapy", in "Current/
Concepts of Coagulation and Hemostasis", F.K.
Schattauer Verlag Stuttgart 1971, pp 127

68. KELLER,M., " Serienuntersuchungen bei gynäkologischen und puerperalen Fällen mit chemisch-physikalischen und gerinnungsphysiologischen Methoden" Schw. Med. Wschr. 84, 1954, S.810-812
69. KIERULF,P., "Studies on soluble fibrin in plasma" Thromb. Res.3, 1973, pp 613
70. KIERULF,P., " Studies on soluble fibrin in plasma V: Isolation and Characterization of the clottable proteins obtained from patient plasma upon gelation with ethanol", Thromb. Res. 4, 1974, pp 183-187
71. KONTTINEN,Y.P., KEMPPAINEN,L., TURUNEN,O., "Comparison of Ethanol and Protamine Test in Demonstration of soluble Fibrin and Early Products of Fibrin Degradation", Thromb. Diath. haemorrh. 28, 1972, pp 342-349
72. KONTTINEN,Y.P., LALLA,M.L.T., TURUNEN,O., "Preferential degradation of soluble fibrin monomers in streptokinase activated plasma", Thromb. Diath. haemorrh.30, 1973, pp 403-413
73. KOPEC,M., WEGRZNOWICZ,Z., LATALLO,Z.S., "Soluble Fibrin Complexes and a New Specific Test for Their Detection", in XII.Hamburger Symposium über Blutgerinnung, F.K.Schattauer Verlag Stuttgart - New York 1970
74. KORVALD,E., ABILDGAARD,U., FAGERHOL,M.K. "Major Operations, hemostatic parameters and venous thrombosis", Thromb. Res.4, 1974 pp 147-154

75. KOWALSKI,E., "Fibrinogen Derivatives and Their Biological Activities", Seminars in Hematology 5, 1968, pp 45-59
76. KUHN,W., BRÖCKER,G., GRAEFF,H., BLEYL,U., FROST,H., "Nachweis von Fibrinmonomeren im Nabelvenenblut", Klin. Wschr. 49,1971, S.106-107
77. KUHN,W., GRAEFF,H., VON HUGO,R., BAUMGÄRTNER,M., KÖLLER,R., MARX,R., "Nachweis von löslichen Fibrinmonomerkomplexen im Plasma von Patientinnen mit gynäkologischen Tumoren", XVI. Hamburger Symposium über Blutgerinnung, F.K.Schattauer Verlag Stuttgart - New York 1974, S.195-203
78. LATALLO,Z.S., "Formation and Detection of Fibrinogen derived Complexes", Thromb. Diath. haemorrh.34, 1975, pp 677
79. LETHEBY,B.A., DAVIS,R.B., LARSEN,A.E., "The effect of major surgical Procedures on plasma and platelet levels of factor XIII." Thromb. Diath. haemorrh.31, 1974, pp 20-29
80. LIPINSKI,B., WEGRZNOWICZ,Z., BUDZYNSKI,A.Z., KOPEC,M., LATALLO,Z.S., KOWALSKI,E., "Soluble Uncloortable Complexes Formed in the Presence of Fibrinogen Degradation Products during the Fibrinogen-Fibrin Conversion and Their Potential Significance in Pathology", Thromb. Diath.haemorrh.17, 1967, pp 65-77

81. LIPINSKI,B., WOROWSKI,K., " Detection of soluble Fibrin Monomer Complexes in Blood by Means of Protamine Sulphate Test", Thromb.Diath.haemorrh.20, 1968, pp 44-49
82. LY,B., KIERULF,P., JAKOBSEN,E., GRAVEM,K., "Characterization of soluble FSF stabilized fibrin Complexes with special reference to the role of fibrinogen", Thromb.Res.5, 1974, pp 21-32
83. LY,B., KIERULF,P., JAKOBSEN,E., "Stabilizing of soluble fibrin-fibrinogen complexes by fibrin stabilizing factor (FSF)", Thromb. Res.4, 1974, pp 509-522
84. LY,B., JAKOBSEN,E., "Some aspects of the bonds interlinking soluble fibrin complexes in human plasma", Thromb. Res.6, 1975, pp 65-73
85. LYONS,R.N., "Thiol-Vitamin K Mechanism in the Clotting of Fibrinogen", Austr.J.Exp.Biol.Med.Science 23, 1945, pp 132-140
86. LYONS,R.N., CUMMINE,H., " A Study in intravascular Thrombosis with some new conceptions of the Mechanism of coagulation", Brit. J. Surg. Vol XXXV, 1948, pp 337-363
87. MARDER,V.J., BUDZYNSKI,A.Z., "Degradation Products of Fibrinogen and Crosslinked Fibrin-Projected Clinical Applications", Thromb.Diath.haemorrh. 32, 1974, pp 49-55

88. MARGGRAF, W., HINRICHS, K., "Untersuchungen über das Verhalten verschiedener Gerinnungsanteile des Blutes vor und nach Operationen", Beitr. zur klin. Chir. 184, 1952, S.429-434
89. MATIS, P., PAUSCHINGER, P., MOLL, B., "Zirkulationsfördernde Maßnahmen" in "Thrombose und Embolie", XII. Hamburger Symposium über Blutgerinnung, F.K.Schattauer Verlag Stuttgart New York 1970
90. MATTHIAS, F.R., HEENE, D.L., KONRADI, E., "Behaviour of fibrinogen and degradation products (FDP) towards insolubilized fibrinogen and fibrin-monomer", Thromb.. Res. 3, 1973, pp 657-664
91. MEYER-BERTENRATH, J.G., "Blutgerinnung und Fibrinolyse, DÄV. 1973
92. MONKHOUSE, F.C., MILOJEVIC, S., SCHMITT, A., "The physiological importance of antithrombin" in "Current Concepts of Coagulation and Hemostasis", F.K.Schattauer Verlag Stuttgart 1971
93. MÜLLER, K.H., "Narkose und Blutgerinnung", Dr. Alfred Hüttig Verlag Heidelberg 1969
94. MÜLLER- BERGHAUS, G., SCHMUTZLER, R., " Zur latenten intravaskulären Gerinnung", XII. Hamburger Symposium über Blutgerinnung, F.K.Schattauer Verlag Stuttgart - New York 1970, S.117
95. MÜLLER / SEIFERT, Taschenbuch der medizinisch klinischen Diagnostik 70. Auflage 1975, J.F.Bergmann Verlag München

96. NIEWIAROWSKI,S., GUREWICH,V., "Laboratory Identification of Intravascular Coagulation", J.Lab. Clin. Med. 77, 1971, pp 665-676
97. PFLUG,J., "Prophylaxe der tödlichen Embolien in der Chirurgie mit besonderer Berücksichtigung der Primärthrombose", Langenbeck's Archiv f.klin. Chirurgie 313, 1965, S.58
98. PISON,J., BOYAN,P., CLIFFTON,E.E., "Fibrinolytic activity in patients during operation", JAMA 191, 1965, pp 1026-1027
99. PYÖRÄLÄ,T., LAMPINEN,V., "Preoperative anticoagulant treatment in gynecological surgery", Acta Obstet. Gynec.Scand.49, 1970, pp 216,218
100. RUNGE,H., HARTERT,J., "Statistische Untersuchungen über das Verhalten der Blutgerinnung im Thrombelastographen nach gynäkologischen Operationen", Klin. Wschr. 31, 1953, S.32/33
101. RYAN,E.A., "Relationship of Fibrinogen B to thromboembolic phenomena", Canad. Med. Ass. J.64, 1951, pp 237-240
102. SASAKI,T., PAGE,J.H., SHAINOFF, "Stable Complex of Fibrinogen and Fibrin", Science 152, 1966, pp 1069-1071
103. SCHETTLER,G., "Lehrbuch der Inneren Medizin", G. Thieme Verlag Stuttgart 1976

104. SCHWARTZ,M.L.,PIZZO,S.V., HILL,R.L., McKEE, P.A.,
"The effect of fibrin stabilizing factor on
the subunit structure of human fibrin", J.Clin.
Inv. 50, 1971, pp 1506-1513
105. SEEGER,W.H., "Theory of Blood Coagulation: Three
Basic Reactions" in "Current Concepts of
Coagulation and Hemostasis", F.K. Schattauer
Verlag Stuttgart 1971 pp 63-85
106. SELIGSOHN,U., RAPARORT,S.J., KUEFLER,P.K., "Extra-
adrenal effect of ACTH on fibrinogen synthesis"
Am J. of Physiology 224,5, 1973, pp 1172-1178
107. SHAINOFF,J.R., PAGE, J.H., "Cofibrin and fibrin-
intermediates as indicators of thrombinactivity
in vivo". Circulat. Research 8, 1960, S.1013 ff
108. SHAINOFF,J.R., PAGE,J.H., "Significance of Cryopro-
fibrin in Fibrinogen-Fibrin-Conversion", J.exp.
Med. 116, 1962, pp 687-707
109. SHARNOFF,J.G., BAGG,J.T., BREEN,St.R., ROGLIANO,A.G.,
WALSH,A.R., SCARDINO,V., "The possible indi-
cation of postoperative thromboembolism by
platlet counts and blood coagulation studies
in the patient undergoing extensive surgery",
Surgery, Gynecology and Obstetrics 111, 1960,
pp 469-474
110. SHERMAN,L.A., HARWIG,S., LEE,J., "In vitro formation
and in vivo clearance of fibrinogen: fibrin
complexes", J.Lab.Clin.Med.86,1975,pp 100-111

111. SLAASTAD,R.A., GODAL,H.C., KIERULF,P., "The Amount of Fibrin necessary to give a positive ethanol gelation test at various fibrinogen levels", Scand. J. Hämatol.15, 1975, pp 153-160
112. SNEDECOR and COCHRAN, "Statistical Methods", Iowa State University press, Ames, Iowa USA 1974
113. STEWART,G.J., "An electron microscope study of ethanol gelation", Scand. J. Haemat. Suppl. 13/14, 1971, pp 193-196
114. STEWART,G.J., LYNCH,P.R., "Independence of intravascular generation of fibrin monomer and fibrin deposition on canine jugular veins", Thromb.Res. 10, 1977, pp 147-152
115. STRÖDER,W., HÖRMANN,H., "The cold-insoluble fibrinogen fraction of bovine and human plasma", Biochemica et Biophysica Acta 351, 1974, pp 396-406
116. TAKATS DE,G., MARSHALL, M.G., "The response of the clotting equilibrium to postoperative stress" Surgery 31, 1952, pp 13-27
117. TAKATS DE,G., VAITHIANATHAN, Th., "Bodily defense against thrombosis", Am.J. Surg. 120, 1970 pp 73-76
118. THIES, H.A., "Möglichkeiten der Fibrinolyse", Langenbeck's Archiv f. klin. Chirurgie 313, 1965, S.33 ff.

119. VERMYLEN, J., DONATI, M.B., VERSTRAETE, M., "The Identification of Fibrinogen Derivates in Plasma and Serum by Agarose Gel Filtration", Scand. J. Haemat. Supplement 13/14, 1971. pp. 219-223
120. VINAZZER, H., "Postoperative Änderungen der Blutgerinnung und ihre Beeinflussung durch Macrodex" in "Der postoperative Verlauf" S.46-48, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1969
121. VINAZZER, H., "Die postoperative Thrombosebereitschaft" Thromb. Diath. haemorrh. Suppl. 33, 1969, S.1-90
122. WEGRZNOWICZ, Z., KOPEC, M., LATALLO, Z.S., "Formation of soluble fibrin complexes and some factors affecting their solubility", Scand. J. Haemat. Suppl. 13/14, 1971, pp 49-59
123. WESSLER, S., "The issue of hypercoagulability" in "Thromboembolism: Diagnosis and Treatment", Churchill-Livingstone Edingburgh. London 1972
124. WESSLER, S., YIN, E.T., "Role of Animal Models in Thrombosis: a point of departure" "Thrombosis: Pathogenesis and Clinical Trials", F.K.Schattauer Verlag Stuttgart 1974
125. WILLE, P., "Der Einfluß von Operationen und Narkose auf den Gerinnungsablauf", Folia haematolog., Neue Folge 3, 1959, S.339-350

126. WILLE,P., "Die postoperativen Veränderungen im Gerinnungssystem und ihre Bedeutung für die Früherkennung der Thrombose", Folia haematolog. Neue Folge 4, 1960, S.335-361
127. WULF,K.F., "Thrombelastographische Untersuchungen der Blutgerinnung nach chirurgischen Operationen", Inauguraldissertation Marburg 1964
128. YGGE,J., "Changes in Blood Coagulation and Fibrinolysis during the postoperative Period", Am. J. Surg. 119, 1970, pp 225-232
129. ZIELINSKY,A., ALTMAN,R., ROUVIER,R., "Comparison between a modified ethanol gelation test and protamine sulfate test. Experimental studies", Thromb. Haemost.36, 1976, pp 165-172
130. ZUKSCHWERDT,L., "Thrombose und Embolie", Langenbecks Archiv, f. klin. Chir. 313, 1965, S.20-28

Für die Überlassung des Themas und
die vielfältige weitere Betreuung
möchte ich Herrn Prof. Dr. Graeff
herzlich danken, ebenso Herrn Dr.
Hafters für die hilfreiche Unter-
stützung.

Lebenslauf

In Koblenz/Rhein wurde ich am 31. Juli 1944 als Sohn von Jean und Hildegard Dreiser, geb. Ollig, geboren.

Nach dem Besuch der Volksschulen in Neuwied/Rhein und Rengsdorf/Ww. sowie des Staatlichen Neusprachlichen Gymnasiums in Neuwied begann ich nach zweijähriger Militärzeit im Mai 1966 mit dem Studium der Medizin an der Johannes - Gutenberg Universität in Mainz.

Vom Frühjahr 1971 an setzte ich das Studium in München am Klinikum Rechts der Isar fort und bestand im Februar 1975 die ärztliche Prüfung mit der Beurteilung "gut".

Nach dem praktischen Teil der vorliegenden Dissertationsarbeit arbeitete ich von Juni 1976 bis November 1977 als Medizinalassistent.

gez. Manfred Dreiser

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre hiermit ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Die Arbeit wurde bisher keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt und auch noch nicht veröffentlicht.

München, den 28.11.1977

